UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 46

# REVUE GÉNÉRALE SUR LES ÉRYTHROBLASTOSES DE L'ADULTE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le lundi 5 Février 1945*

PAR

**Paul-François BOURGET**

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

Né à Pouru-aux-Bois (Ardennes), le 25 Avril 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur..... *Président*

DELMAS-MARSALET, professeur. } *Juges*

FONTAN, agrégé..... } *Juges*

DUBARRY, agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1945

**BOURGET** (Paul-François)

Revue générale sur les érythroblastoses de l'adulte. — Bordeaux, impr. E. Drouillard. 1945. In-8°, 79 p., planche.

*(Thèse Médec. Bordeaux. (1944-1945. N° 46.)*

---

**BOURGET** (Paul-François)

Revue générale sur les érythroblastoses de l'adulte. — Bordeaux, impr. E. Drouillard. 1945. In-8°, 79 p., planche.

*(Thèse Médec. Bordeaux. (1944-1945. N° 46.)*

---

**BOURGET** (Paul-François)

Revue générale sur les érythroblastoses de l'adulte. — Bordeaux, impr. E. Drouillard. 1945. In-8°, 79 p., planche.

*(Thèse Médec. Bordeaux. (1944-1945. N° 46.)*

---

**BOURGET** (Paul-François)

Revue générale sur les érythroblastoses de l'adulte. — Bordeaux, impr. E. Drouillard. 1945. In-8°, 79 p., planche.

*(Thèse Médec. Bordeaux. (1944-1945. N° 46.)*

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 46

# REVUE GÉNÉRALE SUR LES ÉRYTHROBLASTOSES DE L'ADULTE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le lundi 5 Février 1945*

PAR

**Paul-François BOURGET**

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

Né à Pouru-aux-Bois (Ardennes), le 25 Avril 1920

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUPÉRIÉ, professeur..... *Président*

DELMAS-MARSALET, professeur. } *Juges*

FONTAN, agrégé..... } *Juges*

DUBARRY, agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

—

1945

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN : M. DUPÉRIÉ — ASSESSEUR : M. LABAT**

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL,
PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | N... / DUPÉRIÉ |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | JEANNENEY |
| Clinique chirurgicale | PAPIN |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | VILLEMIN |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL |
| Hygiène | LEURET |
| Médecine légale et déontologie | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | RÉCHOU |
| Chimie | CHELLE |
| Botanique et matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |

| | MM. |
|---|---|
| Médecine expérimentale | N... |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | LOUBAT |
| Clinique des maladies infectieuses | DAMADE |
| Chimie biologique et médicale | MACHEBŒUF |
| Physique médicale et pharmaceutique | N... |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | N... |
| Toxicologie et hygiène appliquée | LABAT |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie | CREYX |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |

MM. PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),
CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DUFOUR |
| Physiologie | FRANCK |
| Médecine générale | PIECHAUD / N... / N... / FONTAN / BROUSTET / N... / SARIC / DUBARRY |
| Chirurgie générale | N... / MASSÉ |

| | MM. |
|---|---|
| Chirurgie générale | N... / MAGENDIE / POUYANNE |
| Obstétrique | N... / MAHON |
| Ophtalmologie | N... |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | N... |
| Physique médicale | N... |
| Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. | CASTAGNOU |
| Histoire naturelle pharmaceutique | GIRARD |
| Pharmacie | MESNARD / GRANGER |
| Histoire naturelle médicale et parasitologie. | R. MANDOUL |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | MASSÉ |
| Accouchements | MAHON |
| Puériculture | FAUGÈRE |
| Zoologie et parasitologie | R. MANDOUL |
| Médecine légale | N... |
| Urologie | N... |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI |
| Ophtalmologie | N... |

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | J. BEAUVIEUX |
| Chimie minérale | CASTAGNOU |
| Botanique | GIRARD |
| Cryptogamie | GIRARD |
| Pharmacie galénique | MESNARD |
| Bactériologie | MOUREAU |
| Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Chimie biologique | TAYEAU |
| Parasitologie et biologie appliquées | PAUTRIZEL |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

**Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MÈRE, A MON PÈRE

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tout ce que je leur dois.

## A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

En souvenir de nos années d'enfance et d'adolescence, au cours desquelles se sont forgés les liens qui nous uniront toujours.

---

## AU PETIT PAUL-ANDRÉ

Mon neveu et filleul, reflet du bonheur de toute une famille.

## A TOUTE MA FAMILLE

Et plus particulièrement à ceux de mes oncles et tantes qui ont été le plus éprouvés par cette dure guerre.

---

## A MA TANTE MARIE

Envers qui j'ai une dette de reconnaissance que je ne pourrai jamais lui payer.
Qu'elle accepte ici le témoignage de ma vive affection.

---

## A MES AMIS DE FRANCE

---

## A MES AMIS D'ANGLETERRE

Qui, après quatre ans d'un silence forcé, m'ont fait savoir qu'eux non plus ne nous avaient pas oubliés dans nos années d'épreuve.

A MA FIANCÉE

Dont le sourire est pour moi un encouragement et un signe d'espoir au seuil de l'avenir qui s'ouvre devant nous.

---

A TOUTE MA FUTURE FAMILLE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Nos remerciements pour l'enseignement que nous avons reçu d'eux, à la Faculté et dans les hôpitaux.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELMAS-MARSALET

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES ET MENTALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FONTAN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUBARRY

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

## MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUPÉRIÉ

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et que nous sommes heureux de remercier ici de l'accueil et de l'enseignement que nous avons reçus dans son service.

# REVUE GÉNÉRALE

## SUR LES

# ÉRYTHROBLASTOSES DE L'ADULTE

## INTRODUCTION — HISTORIQUE

Les érythroblastoses constituent un groupe de maladies du sang que l'on peut rencontrer chez l'enfant et chez l'adulte.

Celles de l'enfant ont d'abord attiré l'attention. Elles ont été bien étudiées en particulier par Hayem, von Jacsch, Luzet, Pfannenstiel, Schridde, Cooley, et Lee, depuis plusieurs années.

Mais des problèmes nouveaux se sont posés au fur et à mesure qu'on a observé des cas chaque jour plus nombreux chez l'adulte, chez qui elles revêtent un aspect différent de celui observé chez l'enfant. C'est ce qui constitue tout l'intérêt de cette question.

Il semble que les premiers travaux sur les érythroblastoses de l'adulte remontent à Epstein, en 1896. Celui-ci, dans son étude du sang, rapporte un cas de carcinome métastatique de la moelle. Des travaux de Frese parurent sur le même sujet en 1900. Kurpjuweit par la suite montre que l'étude du sang peut permettre de déceler la présence de métastases cancéreuses. Plusieurs autres observations furent publiées ultérieurement, notamment par Parmentier et Chabrol, Hirschfeld, Houston. Ben Raïs, en 1926, consacre

sa thèse à la dyshématopoïèse cancéreuse. Ducuing, dans ces dernières années, étudie les syndromes douloureux qui traduisent une atteinte des os par les processus métastatiques.

En 1901, Weil et Clerc, dans une observation intitulée « splénomégalie avec anémie et myélémie », signalent l'existence d'un cancer secondaire. Mais, par la suite, ils réservent cette dénomination à une affection d'origine primitive et, en 1902, ils décrivent pour la première fois la forme spléno-hépatique de la maladie. Depuis ce moment, de nombreuses observations d'érythroblastose à forme spléno-hépatique ont été publiées, mais sous les noms très divers de « myélose aleucémique mégacaryocytaire, splénomégalie chronique avec anémie et myélémie, anémie splénique myéloïde, splénomégalie mégacaryocytaire ». Toutes ces dénominations témoignent de la difficulté qu'ont eue les auteurs à les placer dans un cadre nosologique bien défini. Elles ont été, en effet, pendant longtemps confondues avec le groupe des anémies spléniques ou des grosses rates type Banti. C'est l'œuvre de P. E. Weil et de Vaquez et Aubertin de les en avoir séparées et de les avoir bien individualisées.

Les érythroblastoses de cause toxique sont étudiées expérimentalement en 1908 par Aubertin, puis en 1934 par J. Bernard.

En 1917, di Guglielmo décrit un cas qu'il définit comme une myélose globale érythroleucopiastrinémique. Il s'agit d'un autre de ces syndromes érythroblastiques que di Guglielmo par la suite groupe, unifie et reconnaît comme une seule et même affection sous leurs aspects si variés et parfois si dissemblables, et qu'il isole du groupe des myéloses.

Les formes avec troubles osseux et stéatorrhée font plus particulièrement l'objet d'études de la part de Bennet en Amérique.

Dans ces dernières années, P. E. Weil et ses collabora-

teurs montrent que l'examen du sang périphérique seul ne suffit pas en matière d'érythroblastose, et que la ponction des divers centres hématopoïétiques est un élément capital et indispensable du diagnostic. Ces méthodes ont eu par ailleurs pour résultat de permettre de reconnaître plus facilement la maladie sous ses divers et multiples aspects. Elles ont aussi mis en évidence l'existence, à côté de formes facilement reconnaissables par suite du passage dans le sang périphérique de globules rouges anormaux, de formes beaucoup plus fréquentes, où ce passage ne se produit pas, et où cependant la ponction des organes montre les lésions caractéristiques : ce sont les crypto-érythroblastoses. De telle sorte qu'à l'heure actuelle, pour P. E. Weil, la maladie serait assez fréquente. Elle le serait dans tous les cas beaucoup plus qu'elle ne l'avait paru jusqu'alors et le paraîtrait davantage encore pour cet auteur, si l'on pratiquait la ponction splénique pour toute anémie splénomégalique qui ne fait pas sa preuve.

Les érythroblastoses de l'adulte se présentent sous des aspects multiples et variés, avec des formes de transition avec d'autres maladies du sang. Ce sont donc des syndromes complexes. Cependant, il semble que, en se plaçant d'un point de vue purement clinique, on puisse distinguer deux grandes classes de syndromes.

1° Les syndromes érythroblastiques d'apparence primitifs, c'est-à-dire dont l'étiologie est mal connue, comprenant :

*a)* L'érythroblastose à forme spléno-hépatique;

*b)* La maladie de di Guglielmo ou érythromyélose aiguë.

2° Les syndromes érythroblastiques secondaires, comprenant :

*a)* Les érythroblastoses des cancers de la moelle osseuse;

*b)* Les érythroblastoses de cause toxique;

*c)* Les érythroblastoses secondaires à une cirrhose hépatique;

*d)* Les érythroblastoses réactionnelles.

Après avoir rapporté deux observations, nous étudierons ces syndromes au point de vue clinique; puis nous en ferons l'étude hématologique, les modifications sanguines étant dans l'ensemble communes à tous ces syndromes, en dehors de quelques points particuliers que nous essayerons de mettre en évidence. A la lumière de ces données, nous verrons comment les auteurs envisagent aujourd'hui l'étiologie et la pathogénie des érythroblastoses de l'adulte. Enfin, nous verrons avec quelles autres maladies du sang il ne faut pas les confondre, et nous terminerons par l'étude des indications thérapeutiques.

## OBSERVATIONS

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de M. le Professeur Dupérié, un cas d'érythroblastose de l'adulte, dont voici l'observation.

### Observation I

(MM. Dupérié, Monmayou et Bourget)

Au mois de juillet 1940, D... (José), cimentier, d'origine espagnole, alors âgé de quarante ans, se plaint d'une sensation de pesanteur et d'une douleur profonde localisée à l'hypocondre gauche; il remarque, en même temps, que cet hypocondre et le flanc correspondant augmentent de volume. Ces deux phénomènes principaux s'accompagnent de quelques troubles discrets : alternatives de diarrhée et de constipation, anorexie globale, fatigue générale. Sur les conseils de son médecin, le malade se met au repos durant trois semaines, puis reprend son travail. Il n'éprouve plus aucun malaise durant un an.

Au mois de juin 1941, la douleur de l'hypocondre gauche réapparaît, avec une certaine gêne respiratoire. L'atteinte de l'état général est cette fois plus marquée; le malade maigrit et présente une fièvre élevée avec oscillations entre 37° le matin et 39° le soir, des sueurs très importantes. Au bout de trois semaines de repos au lit, il reprend ses occupations.

Au mois d'août 1942, à deux reprises, le malade remarque la présence de sang rouge dans ses selles et il est repris par sa douleur dans l'hypocondre gauche. Le 3 octobre, son médecin l'adresse au service de M. le Professeur Dupérié.

Dans les antécédents, on relève un séjour au Maroc, de

1921 à 1926, où cet homme a contracté le paludisme (1923) et la dysenterie (1924). Il n'a pas eu de maladies vénériennes. Sa femme et ses trois enfants sont en bonne santé, ainsi que ses dix frères et sœurs.

A l'examen, le 5 octobre 1942 : l'état général est satisfaisant. Il s'agit d'un sujet robuste; le teint est normalement coloré; il n'y a pas de fièvre.

Le crâne frappe par son aspect asymétrique : la région fronto-orbitaire droite est, en effet, très proéminente, constituant une large bosse qui contraste avec la région orbitaire gauche, elle tout à fait normale, ainsi d'ailleurs que les autres parties du crâne; dans cette zone, l'os apparaît à la fois épaissi et « soufflé ». Selon le malade, cette déformation serait apparue à la suite d'une chute faite sur la tête à l'âge de huit ans.

A l'examen de l'appareil digestif, on note une légère circulation veineuse collatérale du côté gauche de l'abdomen. L'hypocondre et le flanc gauches sont occupés par une masse volumineuse, grossièrement ovoïde, à développement surtout antérieur, atteignant l'horizontale ombilicale, et dont le bord antérieur crénelé confirme l'origine splénique; cette masse est indolore à la palpation.

Le foie, un peu augmenté de volume, dépasse le rebord costal de deux travers de doigt.

L'examen du système lymphatique ne montre pas de ganglions appréciables.

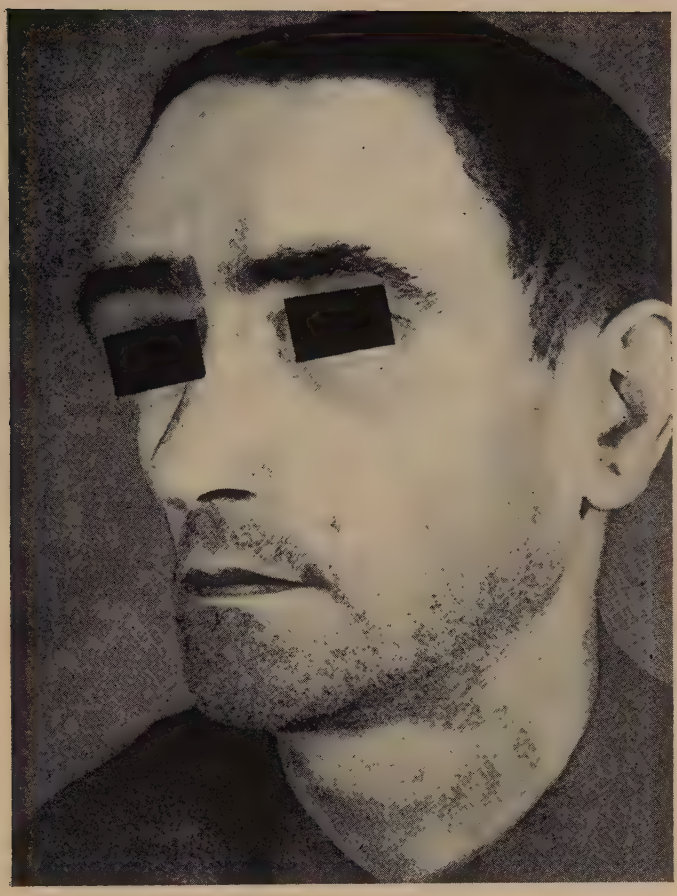
L'examen de l'appareil cardio-vasculaire montre un cœur normal. La tension artérielle est de 14 pour la maxima, de 8 pour la minima, avec un indice de 4 au Pachon.

A l'examen de l'appareil pulmonaire, on note une diminution des vibrations vocales, de la sonorité pulmonaire, et du murmure vésiculaire au niveau de la base gauche.

Rien à signaler du côté des autres appareils.

On a pratiqué une série d'examens radiologiques qui donnent les renseignements suivants :

1° Du côté du thorax, on note l'intégrité des champs pulmonaires et du médiastin. Il y a une ascension très marquée de l'hémidiaphragme gauche, qui paraît refoulé par la masse sous-jacente; le cliché de profil montre que cette saillie est



Aspect extérieur des déformations osseuses
présentées par le malade D...

Radiographie du crâne du malade D...
(profil et face).

parfaitement arrondie et localisée au tiers postérieur du diaphragme.

2° Du point de vue digestif, l'examen radiologique après ingestion de bouillie barytée et insufflation colique montre que l'estomac et le colon sont repoussés, l'un sur la ligne médiane, l'autre vers le bas. On met parfaitement en évidence le bord inférieur arrondi de la tumeur, que le radiologue considère également d'origine splénique.

3° L'examen radiologique du crâne donne les renseignements suivants : sur le cliché frontal, toute la région fronto-pariétale droite apparaît non homogène, avec des zones d'opacité très diverses, lui donnant un aspect nuageux, pommelé; le sinus frontal ne peut être identifié; l'orbite semble rétréci et ses contours sont flous. Sur le cliché de profil, le bouleversement de la texture osseuse intéresse la moitié antérieure de la partie droite du crâne et se traduit par des pommelures. Un processus de décalcification par plages irrégulières semble être à l'origine de cet aspect. Au niveau de l'os frontal, on note un épaississement important de la région sus-orbitaire droite.

Les résultats des examens biologiques sont les suivants :

1° Urines : 1 litre. Densité, 1021. Urée, 16,2 g.; chlorures, 13,3 g. Traces d'albuminurie et de glucose.

2° Selles : quelques œufs de tricocéphales.

3° Sang. — *a)* Examen chimique : urée, 0,36 g.; glucose, 1,09 g.; cholestérol, 1,52 g.; lipides, 5,50 g.; bilirubine, 4,75 mg.; protides, 75 g.; sérine, 51 g.; globuline, 24 g.; sérine/globuline = 2,12.

*b)* Réactions de B.-W. et Meinicke négatives.

*c)* Examen hématologique : hémoglobine, 85 p. 100; hématies, 4.100.000; leucocytes, 15.200.

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles | 56 p. 100 |
| — éosinophiles | 4 — |
| Mastzellen | 8 — |
| Myélocytes | 1 — |
| Lymphocytes | 8 — |
| Monocytes | 15 — |
| — lobés | 6 — |
| Hématies nucléées | 2 — |

On compte 3 à 4 hématies granulo-filamenteuses par champ. Les globules sont normaux.

La résistance globulaire est légèrement augmentée, l'hémolyse débutant à 4 p. 1.000 est complète à 2 p. 1.000.

L'examen ophtalmoscopique ne décèle aucune anomalie.

On entreprend un traitement radiothérapique splénique; du 17 octobre au 21 novembre 1942, le sujet est soumis à quinze séances de radiothérapie : irradiations de 100 r. chacune, portant sur trois champs (médio-latéral, latéral, postérieur).

La rate diminue rapidement de volume. Le malade se sent nettement amélioré; on enregistre une reprise de l'appétit et du poids. Un examen hématologique fait le 26 décembre 1942 donne, pour une leucocytose de 3.000, la formule suivante :

| | | |
|---|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 71,17 | p. 100 |
| — éosinophiles ..... | 1,47 | — |
| Mastzellen ..... | 3,52 | — |
| Lymphocytes ..... | 9,70 | — |
| Monocytes ..... | 6,79 | — |
| — multilobés ..... | 7,35 | — |

On compte 2 à 3 hématies par champ.

Sorti de l'hôpital, D... prend un mois de repos, puis reprend son travail de cimentier jusqu'au mois de mai 1943. Il se présente alors à la consultation de M. le Professeur Dupérié, qui lui conseille de se reposer à nouveau durant deux mois. Parti en Espagne, il y reste sans travailler jusqu'au mois de novembre 1943. Revenu à Bordeaux, il recommence à travailler, sans incident, jusqu'au mois d'avril 1944. Pendant toute cette période, il ne s'est pas senti fatigué, n'a pas maigri, mais a constaté que sa rate a progressivement réaugmenté de volume.

Le 4 avril 1944, après le repas de midi, alors qu'il s'était remis au travail, le malade, se redressant après s'être baissé, ressentit une violente douleur dans l'hypocondre gauche, douleur intense coupant la respiration, obligeant le malade à s'étendre sur le sol. Transporté à son domicile, il est de nouveau admis dans le service de M. le Profeseur Dupérié le lendemain.

A l'examen, le 7 avril 1944, à l'inspection apparaît une voussure de l'hypocondre et du flanc gauches. La palpation de cette zone est très difficile, car elle provoque aussitôt douleur et défense musculaire. On pense qu'il s'est produit un hématome splénique. L'application de glace amende ces phénomènes et, trois ou quatre jours plus tard, la rate peut être plus aisément délimitée; grossièrement ovoïde, à grand axe oblique de haut en bas et de dehors en dedans, elle présente une échancrure nette à son bord inférieur qui descend à trois travers de doigt au-dessous de l'horizontale de l'ombilic, tandis que son bord interne reste distant de l'ombilic d'un travers de doigt.

Le foie déborde les fausses côtes de deux ou trois travers de doigt, sa matité étant de 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Pas d'adénopathies.

La tuméfaction orbitaire reste inchangée. De nouvelles radiographies du crâne montrent un aspect inchangé des modifications osseuses.

On procède à de nouveaux examens biologiques :

Analyse d'urine : normale.

Examen chimique du sang : urée, 0,22 g.; glucose, 1,35 g.; bilirubine, 1,8 unités (réaction indirecte); cholestérol, 1,35 g.; lipides totaux, 3,85 g.; protéine, 75 g.; sérine, 52 g.; globuline, 23 g.; rapport sérine/globuline = 2,26; calcium libre, 0,097 g.; calcium ionisé, 0,42 g.; phosphore minéral, 0,030 g.; phosphatases, 2,7 unités.

Examen hématologique : hémoglobine, 80 p. 100; hématies, 4.000.000; leucocytes, 12.000.

| | | |
|---|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 48,27 | p. 100 |
| — éosinophiles ..... | 3,72 | — |
| Lymphocytes ..... | 16,97 | — |
| Monocytes ..... | 11,67 | — |
| — multilobés ..... | 6,89 | — |
| Mastzellen ..... | 3,98 | — |
| Hématies nucléées orthochromatiques. | 5,83 | — |
| — — basophiles ..... | 1,33 | — |
| Grands lymphocytes ..... | 1,33 | — |

On trouve une hématie binucléée, une hématie en caryocinèse.

Hématies : 8,5 par champ.

Valeur nucléaire des polynucléés : 290.

Temps de saignement : 6 minutes 30 secondes.

Temps de coagulation : 5 minutes en pipette, 9 minutes sur lame, 10 minutes en tube.

Résistance globulaire légèrement diminuée, commençant à 5,8 p. 1.000, pour être complète à 3,5 p. 1.000.

Réaction de Vernes résorcine : 24.

Tubage gastrique (épreuve à l'histamine) : pas d'acide chlorhydrique libre, ni d'acide chlorhydrique combiné dans le liquide de stase ni dans les échantillons de suc gastrique recueilli après l'injection d'histamine. Acidité totale : 0,91 dans le liquide de stase, 1,16 et 1,28 après histamine. Pas de sang, dans aucun échantillon.

Examen des selles : recherche des parasites négative. Après repas d'épreuve riche en matières grasses, on trouve d'assez nombreux globules de graisses neutres. Pas de cristaux d'acides gras.

Ponctions couplées des organes hématopoïétiques :

1° *Ponction splénique (splénogramme)*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Série myéloïde : 40,5 p. 100 éléments. | Lymphocytes | 3,5 | p. 100 |
| | Monocytes | 2,5 | — |
| | Polynucléaires neutrophiles | 19,5 | p. 100 |
| | — éosinophiles | 2 | — |
| | Mastzellen | 4,5 | — |
| | Myélocytes neutrophiles | 9 | — |
| | — éosinophiles | 0,5 | — |
| | — basophiles | 0,5 | — |
| | Promyélocytes | 1 | — |
| | Métamyélocytes | 3 | — |
| Série rouge normo-érythroblastique (hématies nucléées) : 53,5 p. 100 éléments. | Proérythroblastes | 2 | p. 100 |
| | Erythroblastes basophiles | 23,5 | — |
| | — polychromatophiles | 15 | — |
| | Normoblastes | 11 | — |
| | Noyaux libres | 2 | — |

On note d'assez nombreux érythroblastes binucléés ou en caryocinèse, de très nombreuses formes cellulaires, formes de Ferrata et mégacaryocytes, quelques nids de plaquettes.

2° *Ponction sternale (myélogramme)*

| | | |
|---|---|---|
| Série myéloïde : 36,34 p. 100 éléments. | Polynucléaires neutrophiles | 18,93 p. 100 |
| | Myélocytes neutrophiles | 7,57 — |
| | — éosinophiles | 2,27 — |
| | Promyélocytes | 1,51 — |
| | Métamyélocytes | 6,06 — |
| Série rouge normo-érythroblastique (hématies nucléées) : 59,83 p. 100 éléments. | Proérythroblastes | 0,75 p. 100 |
| | Erythroblastes basophiles | 12,12 — |
| | — polychromatophiles | 18,93 — |
| | Normoblastes | 28,03 — |
| | Cellules plasmatiques | 2,27 — |
| | Mégacaryocytes | 1,51 — |

Les formes érythroblastiques binucléées et en caryocinèse sont moins abondantes que sur les frottis spléniques.

3° *Ponction du foie*

Sur les frottis abondent les hématies et les leucocytes du sang circulant, les cellules hépatiques. Mais, parmi les éléments nucléés, on trouve un bon nombre de normoblastes, des érythroblastes basophiles nombreux, et des proérythroblastes caractérisés par un gros noyau et un protoplasma partiellement acidophile dans la zone périnucléaire. Parmi les granulocytes, on trouve quelques promyélocytes et quelques myélocytes neutrophiles. En somme, la réaction du foie est plus franchement érythroblastique que celle du sang circulant (qui est normoblastique) et un peu moins érythroblastique que celle du tissu splénique.

Du 5 mai au 27 mai 1944, on entreprend une deuxième série de radiothérapie splénique (750 r. en dix séances de 75 r. sur un champ splénique antérieur). Le traitement est parfaitement supporté, sans aucun malaise. Dès la troisième séance, le malade se sent mieux, moins fatigué et retrouve son appétit.

Le 27 mai, il a repris 1 kg. 500. Hématies, 4.300.000; leucocytes, 8.000. La rate a considérablement diminué de volume et ne dépasse plus les fausses côtes que de trois travers de doigt.

Le 27 juin, le malade se présente à la consultation en excellent état, ayant gagné 1 kilogramme. Il n'a pas repris son travail, ne s'est pas fatigué. Il se plaint seulement de quelques phénomènes douloureux très discrets et intermittents au niveau de l'hypocondre gauche. La rate ne semble pas avoir augmenté de volume; elle déborde de 6 centimètres le rebord costal. Le foie ne déborde pas sensiblement les fausses côtes. L'examen des frottis de sang ne montre aucune forme cellulaire anormale, en particulier aucun normoblaste ni érythroblaste.

Le 31 juillet, l'état général reste bon, mais les dimensions de la rate apparaissent nettement augmentées; le pôle inférieur est à 9 centimètres du rebord costal. L'examen des frottis de sang montre un pourcentage notable de normoblastes; on note également la présence de myélocytes et une proportion anormale d'éosinophiles et surtout de mastzellen.

Examen hématologique le 8 août : hémoglobine, 80 p. 100; hématies, 4.200.000; leucocytes, 12.800.

| | | |
|---|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles | 60 | p. 100 |
| — éosinophiles | 2 | — |
| Lymphocytes | 8 | — |
| Monocytes | 8 | — |
| — multilobés | 2 | — |
| Mastzellen | 4 | — |
| Myélocytes | 3 | — |
| Métamyélocytes | 4 | — |
| Erythroblastes | 2 | — |
| Normoblastes | 6 | — |

Le 29 août, la rate atteint 12 centimètres au-dessous des fausses côtes.

Le 20 septembre, elle dépasse de 13 cm. 5 le rebord des côtes. L'état général reste inchangé.

Hémoglobine, 80 p. 100; hématies, 4.100.000; leucocytes, 16.400.

Ainsi, ce malade se présentait avant tout comme un porteur d'une grosse splénomégalie, accompagnée d'une hépatomégalie assez nette. Le premier examen de sang n'avait révélé que 2 hématies nucléées pour 100 leucocytes. Aussi le diagnostic d'érythroblastose ne fut-il pas porté à ce moment. Mais, par la suite, un nouvel examen de sang montre sur les lames une proportion d'érythroblastes importante, et même des érythroblastes anormaux. On devait à ce moment porter le diagnostic d'érythroblastose. La ponction des divers centres hématopoïétiques a permis de le confirmer en montrant une forte réaction érythroblastique de ces centres.

Il faut insister aussi à propos de cette observation sur les troubles osseux que présente le malade, et qui peuvent se traduire par le terme d'ostéoporose, ainsi que sur les troubles du métabolisme des lipides.

L'ostéoporose a déjà été signalée, surtout chez l'enfant, dans l'anémie méditerranéenne de Cooley, qui est essentiellement familiale et héréditaire. L'existence de troubles osseux constatés chez l'adulte permet peut-être de penser qu'il y a des formes de transition de l'enfant à l'adulte. Elle semble d'autre part donner raison aux auteurs qui font de l'érythroblastose de l'adulte une maladie constitutionnelle dont les facteurs doivent être recherchés loin dans l'enfance.

Il y avait des troubles du métabolisme des graisses, puisqu'on a trouvé des corpuscules de graisse neutre dans les selles, après repas d'épreuve. Ce fait a été également déjà signalé dans la maladie de Cooley et dans quelques cas chez l'adulte.

Enfin, au point de vue du traitement, il faut faire ressortir l'influence heureuse des premières séances de radiothérapie, seule méthode thérapeutique à retenir dans ce cas. La splénectomie devait être rejetée, en effet, en raison de l'intensité de la réaction érythroblastique dans la moelle osseuse,

Voici, d'autre part, l'observation d'une malade qui a présenté une érythroblastose consécutive à une métastase osseuse d'un cancer du sein.

### Observation II

(MM. Dupérié, Bertin et Bourget)

Mme C..., âgée de cinquante-trois ans, a été opérée en 1942 d'un cancer du sein gauche. En juillet 1943, elle est vue par M. le Docteur Bertin au centre anticancéreux. Elle se plaint de douleurs au niveau de la colonne dorsale. A l'examen, on trouve une cicatrice de Willy-Meyer parfaitement souple. Il n'y a pas d'adénopathies, dans aucun territoire ganglionnaire. L'examen radioscopique du poumon ne montre rien d'anormal au niveau du parenchyme pulmonaire. Il y a quelques signes d'insuffisance hépatique et une décoloration importante des muqueuses. A l'examen radiographique de la colonne vertébrale, on trouve des lésions au niveau des vertèbres $D_3$, $D_4$, $D_5$, $D_6$.

Des formes cellulaires anormales ayant été constatées à l'examen des frottis de sang, la malade est adressée à M. le Professeur Dupérié pour examen hématologique. Les résultats en sont les suivants :

Leucocytose à 9.000 environ avec la formule suivante :

| | | |
|---|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 55,1 | p. 100 |
| — éosinophiles ..... | 0,92 | — |
| Lymphocytes ..... | 14,78 | — |
| Monocytes ..... | 6,47 | — |
| — lobés ..... | 7,85 | — |
| Myélocytes neutrophiles ..... | 4,62 | — |
| Cellules de Rieder ..... | 0,92 | — |
| Hématies nucléées ..... | 3,72 | — |
| Métamyélocytes ..... | 5,54 | — |

Globulins normaux et nombreux.
Hématies granuleuses : 4,8 par champ.
Indice nucléaire : 278,3.

Examen des frottis de moelle obtenus par ponction :

La moelle est méconnaissable sur les frottis. On reconnaît avec peine quelques myélocytes, quelques polynucléés neutrophiles et de très rares hématies nucléées.

Ce qui domine, ce sont des cellules très jeunes, de taille et de forme variables, à protoplasma non granuleux parfois vacuolaire, à noyaux irréguliers bourgeonnants, à forme très atypique : noyaux nucléolés, le plus souvent multinucléolés. Ces cellules sont soit isolées, soit groupées en amas, en faisceaux parfois. Elles donnent l'impression de cellules néoplasiques, mais on peut aussi penser à des cellules du réticulum ou à des cellules plasmatiques.

La présence d'hématies nucléées dans le sang circulant, la réaction myéloïde assez importante permettent de faire de ce syndrome sanguin une érythroblastose cancéreuse. L'existence de douleurs qui correspondent à des lésions siégeant au niveau de la colonne dorsale, le bouleversement du tissu myéloïde osseux confirment encore ce diagnostic. Enfin, la notion d'un cancer du sein opéré dans les antécédents, vient à l'appui des remarques de Chabrol, Cachin et Maurice sur la fréquence de cette tumeur à l'origine des érythroblastoses cancéreuses.

# ÉTUDE CLINIQUE

## I. — LES SYNDROMES ÉRYTHROBLASTIQUES D'APPARENCE PRIMITIVE

### A) L'ÉRYTHROBLASTOSE A FORME SPLÉNO-HÉPATIQUE

#### *Etiologie*

C'est la forme la plus fréquemment observée de tous ces syndromes.

Elle survient chez des sujets de vingt à soixante ans, chez lesquels on relève parfois des antécédents de paludisme, de syphilis ou de tuberculose. Elle paraît être également fréquente dans les deux sexes.

#### *Etude clinique*

*Le début clinique* de l'affection semble se faire dans tous les cas beaucoup plus tard que son début réel. Il s'agit en effet de sujets qui sont porteurs depuis longtemps d'une splénomégalie dont ils ne se préoccupent pas, parce qu'elle ne les gêne pas, ou peu, ou même dont ils ignorent l'existence, et qui est découverte fortuitement à l'occasion d'un examen systématique (Duvoir et Pollet). Mais après cette longue période de latence surviennent des troubles qui déterminent les malades à se faire examiner. Ces troubles consistent surtout en une altération de l'état général. Les malades s'aperçoivent qu'ils maigrissent depuis

quelque temps, qu'ils ont pâli. Ils se sentent asthéniques. Souvent aussi ils ont quelques petits signes digestifs : anorexie globale, alternatives de diarrhée et de constipation, nausées même (Lequime), sans vomissements, hémorragies intestinales.

Dans certains cas, on observe également à cette période des œdèmes (Pittaluga), une sensation de pesanteur, de gêne dans l'hypocondre gauche. Rarement il y a une véritable douleur, ou des crises douloureuses, comme chez le malade de notre première observation.

*A la période d'état,* les troubles généraux et fonctionnels de la période précédente persistent avec les mêmes caractères.

L'examen clinique permet de déceler du subictère conjonctival dans certains cas (Lequime, Pittaluga).

*La rate* est toujours augmentée de volume d'une façon importante. Elle déborde en effet largement les fausses côtes et peut atteindre en largeur l'horizontale ombilicale. Elle est non seulement percutable, mais aussi palpable. Elle est indolore à la pression et de consistance lisse.

*Le foie* est presque toujours augmenté de volume, débordant de trois ou quatre travers de doigt les fausses côtes. Cette hépatomégalie est lisse et indolore. P. E. Weil et ses collaborateurs l'ont toujours rencontrée associée à la splénomégalie. Certains auteurs cependant (Lequime, Duvoir, Pollet, Herrenschmidt et Arnoldson) ont rapporté des observations dans lesquelles ils ont trouvé au foie des limites normales. Ces cas correspondraient pour ces auteurs à un stade précoce de l'évolution du syndrome.

A l'examen de l'abdomen, on peut noter l'existence d'une légère circulation veineuse collatérale; mais on ne rencontre pas l'aspect en tête de méduse caractéristique de la cirrhose et il n'y a pas d'ascite.

*L'appareil ganglionnaire* est normal. Cependant, Hugonot et Sohier ont trouvé chez le malade de leur observation quelques petits ganglions fermes et roulant sous le doigt,

de chaque côté de la région cervicale, dans les creux sus-claviculaires et aux aines.

Du côté de l'appareil digestif, on peut observer de la stéatorrhée traduisant un trouble du métabolisme des lipides.

Enfin, *au point de vue osseux,* on a noté de l'ostéoporose des os du crâne, bien visible à la radiologie. Chez le malade de notre première observation, ces troubles étaient si marqués qu'ils s'accompagnaient d'une déformation de la région fronto-pariétale droite du crâne frappante.

*L'examen hématologique* montre une diminution variable du taux des globules rouges. Parfois assez peu marquée en effet (4.100.000 dans un cas de May, Layami, Isch-Wall et Kipfer), l'anémie peut atteindre des chiffres très bas, de l'ordre de 1.500.000. En outre, les globules rouges présentent des altérations et, surtout, on trouve sur les lames un certain nombre d'hématies nucléées, ou érythroblastes, à des taux variant de 1 ou 2 p. 100 à 12 p. 100 leucocytes et plus, et cela pour un taux de globules rouges parfois presque normal. Enfin, on constate habituellement l'existence d'une réaction myélocytaire nette. Toutes ces modifications du sang permettent de soupçonner la maladie; mais seules les diverses ponctions des centres hématopoïétiques peuvent apporter la certitude du diagnostic, en montrant une prolifération érythroblastique intense au niveau de ces centres.

Nous verrons les renseignements que donnent l'examen du sang et les ponctions couplées des organes hématopoïétiques au chapitre de l'hématologie.

*L'évolution* est longue et s'échelonne sur plusieurs années, surtout si l'on tient compte du fait que l'affection existe probablement déjà depuis longtemps lorsqu'on voit le malade pour la première fois. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point, qui est capital lorsqu'il s'agit de discuter l'opportunité d'une splénectomie, intervention grave dans ces cas-là, mais la seule que nous ayons à

notre disposition. Cette évolution peut d'ailleurs être émaillée des complications habituelles à toutes les splénomégalies : anémie grave, difficilement réductible, hémorragies multiples.

*La terminaison* est la mort, soit dans la cachexie avec grosse spléno-hépatomégalie, soit d'exitus brusque dû à des lésions cardio-vasculaires. La radiothérapie, les traitements chimiques ont peu d'action sur l'évolution. Seule la splénectomie a pu, dans quelques cas, donner une longue survie équivalent à une guérison.

### *Formes cliniques*

On peut distinguer trois grandes formes cliniques :

1° *Les formes anémiques,* qui correspondent à la description que nous venons de faire et qui sont caractérisées par une diminution plus ou moins importante du nombre des globules rouges.

2° *Les formes polyglobuliques :* elles constituent en somme, au point de vue clinique, une association de signes des deux séries : polyglobulique et érythroblastique. Il y a, en plus de la splénomégalie importante et de l'hépatomégalie habituelle dans les autres formes, des signes d'érythrose : coloration rouge de la peau et des muqueuses, légère tendance hémorragique. L'examen du sang montre un taux de globules supérieur à la normale, mais on trouve sur les lames les déformations habituelles aux autres formes et on rencontre des érythroblastes, ce qu'on ne voit pas dans la maladie de Vaquez. Celle-ci est d'ailleurs tout à fait différente de l'érythroblastose, comme l'a montré P. E. Weil. Nous verrons les éléments qui permettent de séparer ces deux syndromes au chapitre du diagnostic.

3° *Les crypto-érythroblastoses :* ce sont des formes dans lesquelles l'examen du sang périphérique ne met pas en évidence d'hématies nucléées, alors que la ponction de la rate et du foie montre une intense réaction érythroblastique

de ces organes. Le diagnostic ne peut donc être fait sans la ponction des organes. Cependant, il peut être soupçonné, pour P. E. Weil et ses collaborateurs, sur l'intensité des déformations des hématies du sang périphérique et sur le fait qu'en cherchant bien sur les lames, on peut trouver un ou deux normoblastes ou mégaloblastes. Cette forme serait assez fréquente pour ces auteurs.

### b) L'érythrémie aiguë (Maladie de di Guglielmo)

L'érythrémie aiguë est encore appelée maladie de di Guglielmo, du nom de l'auteur italien qui l'a bien étudiée et individualisée. Il s'agit d'un syndrome érythroblastique à évolution aiguë et à terminaison fatale, rappelant de beaucoup la leucémie aiguë.

La maladie serait un peu moins fréquente chez l'adulte que chez l'enfant. Elle paraît plus fréquente dans certaines régions et à certaines époques.

*Le début* en est variable; il peut être progressif, marqué par des signes généraux surtout : sensation de lassitude, petites poussées fébriles, inappétence parfois, décoloration de la peau et des muqueuses. Cette période dure quelques mois, au bout desquels on entre dans la période d'état.

Ou bien il peut être brutal, marqué par l'apparition en quelques jours d'asthénie et de pâleur, d'hémorragies cutanées ou viscérales.

*A la période d'état,* les signes généraux frappent d'emblée. Il existe une pâleur intense de teinte terreuse ou cireuse, qui porte à la fois sur la peau et les muqueuses. Les malades sont amaigris, éprouvent une sensation de fatigue pouvant les confiner au lit; ils ont de la dyspnée et une sensation d'oppression à l'occasion du moindre effort. La fièvre est constante et revêt tous les types. Tantôt peu élevée (38°, 38°5), elle atteint d'autres fois 39° ou 40°. Le pouls est petit, rapide, irrégulier. On observe enfin des hémorragies cutanées ou viscérales, du purpura surtout.

L'examen physique met en évidence en premier lieu une splénomégalie, en général assez importante. La rate est en effet, le plus souvent, non seulement percutable sur plusieurs travers de doigt, mais encore palpable. Elle est de consistance dure et lisse. Elle augmente encore de volume au cours de l'évolution, mais elle devient rarement énorme comme dans la forme spléno-hépatique.

Le foie est normal. Il peut être hypertrophié à un moment de l'évolution, mais cette hypertrophie est toujours modérée.

L'examen systématique de l'appareil hématopoïétique montre que les ganglions lymphatiques ne sont pas augmentés de volume ou le sont très peu.

Au milieu de ce syndrome, un fait doit attirer l'attention : il n'y a pas de signes bucco-pharyngés, contrairement à ce que l'on observe dans la leucémie aiguë: la langue, les gencives, la gorge, les amygdales sont normales.

Les autres appareils sont cliniquement normaux. On peut noter cependant l'existence d'un souffle anémique au niveau du cœur, mais la tension artérielle est normale.

L'examen du sang montre des altérations analogues à celles observées dans la forme chronique, mais beaucoup plus accentuées. La ponction de la moelle donne ici encore d'utiles renseignements.

*L'évolution* est rapide et se fait en quelques mois. La terminaison est la mort, quel que soit le traitement opposé à l'affection. La faiblesse s'accentue, l'anorexie également, des vomissements muqueux apparaissent et l'évolution se termine brusquement, du fait d'une hémorragie ou d'un collapsus cardio-vasculaire. Ou bien encore, le malade s'éteint progressivement.

Les complications n'existent pas, les hémorragies devant être considérées comme faisant partie du syndrome et non comme des complications à proprement parler. Surtout, jamais on ne trouve d'amygdalite ou d'angine pseudo-scorbutique.

Le syndrome peut se modifier, légèrement d'ailleurs, et

l'on peut distinguer quelques formes cliniques, qui sont surtout des formes hématologiques. Ces formes peuvent être classées de la façon suivante, d'après Mme de Rodellec du Porzic :

1° L'érythroleucomyélose aiguë ou érythrémie avec passage dans le sang de cellules souches de la lignée blanche : la participation de la série blanche au processus se traduit cliniquement par des adénopathies petites et nombreuses;

2° L'érythromyélose aiguë anérythroblastique : le sang peut rester dépourvu d'hématies nucléées jusqu'à la mort, cependant qu'à l'autopsie on constate une intense réaction érythroblastique dans la moelle osseuse. Mais les cas de ce type publiés par Fontana en 1929 n'évoluent pas d'une façon aiguë et leur intégration dans le cadre de la maladie de di Guglielmo semble discutable;

3° L'érythromyélose aiguë avec anaplasie ou forte hypoplasie médullaire. L'autopsie révèle que, dans la moelle, les foyers érythroblastiques sont répartis en îlots.

Cette constatation explique qu'on puisse trouver peu d'éléments à la ponction sternale : l'aiguille, en effet, a pu tomber dans une région formée de moelle grasse et aqueuse et dépourvue d'îlots.

## II. — LES ÉRYTHROBLASTOSES SECONDAIRES

### A) Les érythroblastoses des métastases osseuses des cancers

On connaît depuis longtemps les anémies qui accompagnent les cancers et qui furent décrites par Hayem. Mais c'est seulement dans ces dernières années, en France du moins, que l'attention des auteurs a été attirée sur une forme particulière de ces anémies, caractérisée par une formule hématologique spéciale : l'anémie érythroblastique.

*Etiologie*

L'anémie survient chez des sujets atteints de métastases osseuses d'un cancer; mais ce sont avant tout les cancers du sein et de l'estomac qui sont responsables.

MM. Etienne Chabrol, M. Cachin et P. Maurice, recherchant dans la littérature médicale quelles étaient les variétés de cancers le plus souvent en cause, ont relevé :

6 cas de cancer de l'estomac (Frese, 2 observations; Kurpjurweit, Wolfer, Parmentier et Chabrol, Labbé et Balmus) ;

9 cas de cancer du sein (Epstein, Hirschfeld, Houston, Ben Raïs, Paviot et Levrat, René Mach et Klages, Ducuing, Miletsky et Marques, Marchal, Mallet, Soulié et Albot plus leur observation) ;

1 cas de cancer du pancréas (Loeper, Mallarmé et Brault) ;

1 cas de sarcome utérin (Hirschfeld).

*Etude clinique*

Au moment où la métastase survient, le cancer initial peut avoir été reconnu. Il peut même avoir été traité, mais il peut également être passé inaperçu. C'est alors surtout que l'examen du sang est particulièrement intéressant.

Il s'agit de sujets qui se plaignent de douleurs siégeant en un point variable du squelette. Les caractères de ces douleurs ont été bien étudiés par Ducuing.

Elles s'installent insidieusement, par petites poussées fugaces, ou bien plus brutalement, mais encore par poussées. Elles sont alors souvent attribuées à un rhumatisme chronique par les malades. Dans d'autres cas, au contraire, elles débutent brusquement, violemment, et sont tenaces.

A la période d'état, elles peuvent être localisées ou irradiées, mais leur point de départ est toujours dans l'os; les malades se plaignent de souffrir de l'os. Elles sont pongi-

tives, térébrantes, intermittentes ou fulgurantes. Peu ou pas calmées par le repos et l'immobilisation, elles persistent jour et nuit. Elles sont rebelles aux analgésiques.

Suivant la localisation des douleurs et suivant les résultats de l'examen clinique, Ducuing distingue trois grands syndromes :

1° Le syndrome pseudo-pottique, dans lequel la douleur siège sur la colonne vertébrale, au niveau du cou, des reins, ou sur toute la longueur de la colonne vertébrale. On peut noter à l'examen une attitude anormale, figée, une douleur à la pression d'une apophyse épineuse, une raideur vertébrale plus ou moins marquée.

L'impotence est fonction de la douleur et de la raideur.

2° Le syndrome scapulo-huméral : les douleurs spontanées siègent au niveau de la clavicule, de l'omoplate ou de l'humérus. Elles peuvent irradier sous forme de vagues douleurs intermittentes dans le territoire du radial, du médian ou du cubital. La palpation des os de la ceinture scapulo-humérale provoque de vives douleurs et arrache des cris au malade. On note, en outre, de la raideur de l'épaule, une atrophie et une impotence plus ou moins marquée des membres supérieurs.

3° Le syndrome pelvi-trochantérien : les douleurs spontanées sont localisées aux os de la ceinture pelvienne. On obtient des douleurs provoquées par la palpation du pubis, de l'ischion, de l'aile iliaque ou du grand trochanter. La hanche est plus ou moins raide, les membres inférieurs sont plus ou moins amaigris.

L'examen somatique montre un état général parfois très touché, mais assez souvent il est étonnamment bien conservé (Ducuing).

L'examen de la rate la montre augmentée de volume et, pour Ben Raïs, cette splénomégalie constitue un des éléments essentiels du syndrome. Cependant, d'autres auteurs, Ducuing en particulier, signalent des cas où elle manque totalement.

L'examen radiologique peut donner des images de trois ordres, d'après Ducuing. On peut voir en effet :

1° De petites géodes arrondies ou ovalaires, allongées, prenant parfois l'aspect de vermoulures dans les parties centrales ou corticales de l'os, ou de grandes géodes trouant l'os ou l'ébréchant (forme ostéoclastique ou ostéoporotique) ;

2° Un aspect opaque de l'os (forme constructive) ;

3° Une image de processus ostéoporotique entouré de cloisons calcifiées avec épaississement et remaniement des corticales : os pommelé, os à limites floues, bassins ouatés (forme mixte ou pagétoïde).

L'examen du sang montre la formule habituelle aux érythroblastoses, c'est-à-dire une anémie à un taux variable, avec altérations importantes des hématies, et présence sur les lames d'hématies nucléées. Il y a en outre une réaction myéloïde du sang, plus ou moins marquée, mais qui confirme encore le diagnostic d'érythroblastose.

*Evolution*

Les douleurs augmentent d'intensité, elles s'aggravent par extension des lésions, deviennent intolérables et impossibles à calmer, même par des doses massives de stupéfiants.

Des complications peuvent survenir. Elles sont représentées par des fractures spontanées, donnant une gibbosité lorsqu'il s'agit d'une fracture d'une vertèbre, cette gibbosité accentuant alors encore plus la ressemblance avec le mal de Pott. Le processus métastatique, du fait de son extension, peut donner des compressions médullo-funiculaires qui se traduisent par une paraplégie spasmodique ou flasque, avec troubles des réservoirs, escarres, douleurs atroces, des compressions des plexus lombaire ou sacré, enfin des gros troncs nerveux des membres.

Enfin, le processus peut se généraliser à tous les os. Les douleurs spontanées siègent alors en plusieurs points du squelette. Elles sont essentiellement variables. Elles sont

réveillées par la pression sur n'importe quel point du squelette, au point qu'on ne peut toucher les malades sans leur arracher des cris.

Ces malheureux meurent de cachexie, d'infection urinaire, de pneumopathies ou d'escarres multiples.

Tel est en général l'aspect sous lequel se présente l'anémie érythroblastique cancéreuse. Si le cancer initial est passé inaperçu, du moins la métastase, elle, ne passe pas inaperçue et elle est rapportée, au moment où on l'observe, à sa véritable cause. En sorte que le syndrome se caractérise par les points suivants :

1° Une métastase cancéreuse donnant des douleurs osseuses;

2° Une anémie érythroblastique avec le plus souvent splénomégalie.

Mais il semble que, dans certains cas, cette anémie puisse s'observer alors que la métastase est latente. On voit alors tout l'intérêt de cette remarque, car on pourrait peut-être déceler ainsi des métastases néoplasiques ignorées, par l'examen du sang.

En effet, Labbé et Balmus ont publié l'observation d'un malade atteint de cancer de l'estomac, chez lequel ils trouvèrent une anémie importante : 1.640.000 globules rouges, avec importantes déformations des hématies. L'examen microscopique des organes hématopoïétiques montra une réaction érythroblastique intense, mais aucune cellule cancéreuse n'a pu être trouvée par les auteurs. Ceux-ci cependant pensent, en raison de la réaction myéloïde constatée dans les organes hématopoïétiques, qu'une généralisation du processus cancéreux à la moelle doit être incriminée. Ces faits démontrent en outre l'importance de la ponction de la moelle. On doit y recourir dès que l'on constate sur les lames de sang des déformations intenses des hématies, et à plus forte raison si l'on note l'existence d'hématies nucléées.

### b) Les érythroblastoses de cause toxique

Les érythroblastoses de cause toxique ont été étudiées à la fois du point de vue expérimental et du point de vue clinique.

Aubertin, étudiant les effets de l'intoxication saturnine lente sur le cobaye, avait constaté que les animaux soumis à cette intoxication présentaient de l'anémie et avaient une quantité considérable de globules rouges nucléés dans le sang (avec formes anormales de division du noyau chez les animaux jeunes). Les réactions leucocytaires étaient variables selon le cas et selon les moments. La rate était plus ou moins augmentée de volume et l'hyperplasie splénique était dans tous les cas d'un type cytologique correspondant à celui qui caractérisait le sang.

Par la suite, Jacques Bernard, en 1936, reprit des expériences analogues, mais chez les rats, et en pratiquant des injections de goudron au contact même de la moelle osseuse. Il constata du côté du sang des modifications de même ordre que celles observées par Aubertin chez le cobaye.

En clinique, l'érythroblastose de cause toxique se présente sous deux aspects différents suivant qu'il s'agit d'une intoxication aiguë ou d'une intoxication lente.

Dans le premier cas, il y a rapidement un malaise intense, des troubles digestifs considérables, et une altération de l'état général qui peut aller jusqu'au collapsus. On note du subictère et de l'hémoglobinurie.

Dans l'intoxication chronique, le sujet n'accuse que de la céphalée et quelques vomissements.

L'examen hématologique montre une anémie hyperchrome, avec érythroblastes nombreux, une leucocytose qui ne dépasse qu'exceptionnellement 20.000.

La guérison est habituelle, quand le malade a été soustrait à temps à l'intoxication, qui est le plus souvent, en clinique, une intoxication due au nitro-benzol,

### c) Les érythroblastoses au cours des cirrhoses du foie

Les érythroblastoses au cours des cirrhoses du foie ont été étudiées par Rossier dans sa thèse. Mais cette étude porte uniquement sur des cadavres. Aussi est-elle moins intéressante que certains travaux modernes portant sur des sujets vivants.

Stanley et Higgings ont étudié ces mêmes affections du point de vue expérimental. Ils ont provoqué chez des rats des cirrhoses par des inhalations de tétrachlorure de carbone, et ils ont constaté dans la moelle de ces rats cirrhotiques une prépondérance des cellules érythroblastiques, alors que chez les rats normaux l'activité myéloïde domine l'activité érythropoïétique dans la moelle fémorale et sternale. Le rapport des deux variétés d'éléments sanguins est inversé chez les premiers.

Fiessinger, Dupuy et Laur ont étudié parallèlement les modifications du sang et de la moelle sternale sur le vivant.

Dans le sang, ils notent l'existence constante d'une anémie hypochrome. Cette anémie ne dépend pas de la dilution sanguine par suite des œdèmes ou de l'ascite puisqu'elle persiste après résorption de ces derniers. Au point de vue de l'examen morphologique, ils notent la rareté des globules rouges nucléés dans le sang périphérique et dans quelques cas une très légère anisocytose.

Au sujet des résultats des examens de la moelle, ils écrivent les lignes suivantes :

« Dans la moelle, ce qui domine, c'est une densité plus considérable (que normalement) des éléments cellulaires et, plus spécialement, c'est une augmentation importante des réactions érythroblastiques, le nombre des hématies nucléées, à toutes leurs étapes de développement, est beaucoup plus considérable. A côté du normoblaste à noyau compact coloré en violet foncé par le Tribondeau et à protoplasma rose pâle, on trouve des érythroblastes à gros

noyau dont la chromatine affecte une structure rayonnée avec des nucléoles acidophiles. Le protoplasma est plus ou moins basophile. Certains de ces éléments vont jusqu'à ressembler aux mégaloblastes de l'anémie de Biermer. Mais leur noyau généralement situé au centre d'un protoplasma à contours réguliers et leur diamètre ne dépassant pas 10 à 12 $\mu$ doivent les faire classer parmi les érythroblastes normaux. »

Ils publient plusieurs observations de cirrhose du foie, avec les résultats de myélogrammes suivants :

Observation n° I :

| | |
|---|---|
| Normoblastes acidophiles | 34 p. 100 |
| — basophiles | 2 — |

Observation n° III :

| | |
|---|---|
| Normoblastes acidophiles | 5 p. 100 |
| — basophiles | 6 — |

Observation n° V :

| | |
|---|---|
| Normoblastes acidophiles | 19 p. 100 |
| — basophiles | 10 — |

Observation n° VI :

| | |
|---|---|
| Normoblastes acidophiles | 6 p. 100 |
| — basophiles | 0 — |

Observation n° VII :

| | |
|---|---|
| Normoblastes acidophiles | 30 p. 100 |
| — orthochromatophiles | 11 — |

Ils concluent ainsi :

« A côté de l'anémie hypoplastique plus ou moins intense, ou plus ou moins accusée par les hémorragies antérieures, il existe une hyperplasie de la moelle osseuse constante portant sur les éléments blancs, mais surtout sur les éléments de la série érythroblastique. »

### d) Les anémies érythroblastiques réactionnelles

Leur connaissance est fondée sur la notion de réactogène et du terrain sur lequel agit ce réactogène, suivant la conception de Tzanck et Dreyfuss. Cette conception se résume de la manière suivante :

Etant donné un même réactogène, ses effets seront très différents suivant le terrain sur lequel il agit. Aussi les auteurs distinguent-ils trois sortes d'anémies érythroblastiques réactionnelles :

1° *L'anémie érythroblastique réactionnelle à forme aiguë.* — Elle est particulièrement impressionnante et bénigne.

Un sujet, adolescent ou adulte, est pris assez brusquement, le plus souvent sans cause apparente, ou après quelques jours d'une infection atténuée, de céphalées, de vomissements, parfois d'une extrême fatigue.

L'examen montre un malade extrêmement pâle et qui présente souvent quelques taches pétéchiales en divers endroits du corps.

La rate et le foie sont augmentés de volume.

Il y a une fièvre élevée, qui oscille régulièrement, avec des maxima entre 39° et 40°.

L'examen du sang montre une anémie avec valeur globulaire intacte. Il y a des hématies nucléées, basophiles, des réticulocytes, des proérythroblastes sur les lames, mais sans hiatus érythrémique.

Le taux des leucocytes est très augmenté; il y a éosinophilie. Sous l'influence d'une transfusion ou même spontanément, la guérison survient d'une manière rapide et sans séquelles.

2° *L'anémie érythroblastique réactionnelle à forme subaiguë.* — Elle se distingue de la précédente par la longueur de son évolution. Elle est précédée d'une période fébrile souvent prolongée et pendant laquelle l'anémie s'accroît

progressivement. Elle se manifeste par les signes banaux de toute anémie et s'accompagne d'une légère splénomégalie.

L'hémogramme donne les mêmes résultats que dans la forme précédente, avec seulement une érythroblastose et une leucocytose plus modérées.

La guérison est hâtée par des transfusions.

3° *L'anémie érythroblastique à forme chronique.* — Elle constitue l'anémie pseudo-leucémique de Von Jacksh-Luzet. Elle survient chez des enfants et sort du cadre de ce sujet.

## ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

L'étude hématologique comprend :
1° L'étude des frottis de sang : hémogramme;
2° L'étude des frottis obtenus par :
ponction de la rate : splénogramme;
— du foie : hépatogramme;
— de la moelle osseuse : myélogramme.

### I. — L'HÉMOGRAMME

On constate le plus souvent une diminution plus ou moins marquée du taux des globules rouges. Parfois peu marquée en effet (4.100.000 dans notre première observation), l'anémie est dans d'autres cas beaucoup plus intense (un peu plus d'un million seulement de globules rouges par millimètre cube). Mais ce taux peut être augmenté au-dessus de la normale dans les formes polyglobuliques (5.500.000 dans un cas de P. E. Weil).

On note d'autre part des déformations des hématies, analogues à celles que l'on observe dans les autres anémies, dans l'anémie de Biermer en particulier, mais beaucoup plus intenses. Ces déformations sont représentées par de l'anisocytose avec mégalocytose et ovalocytose, de l'anisochromie, de la polychromatophilie des hématies. On voit dans certains cas des hématies granuleuses, toujours en proportion assez faible, avec corpuscules de Cabot, corps de Jolly.

Enfin, on note sur les lames la présence de formes jeunes

des hématies : normoblastes, mégaloblastes. Le taux de ces hématies immatures peut varier considérablement. Elles peuvent d'abord manquer totalement, dans les crypto-érythroblastoses. Ou bien leur nombre s'élève seulement à une ou deux par champ. Parfois il est considérable, surtout dans l'érythrémie aiguë. Le plus souvent, il est modéré, de l'ordre de 5 à 6 pour 100 globules blancs.

Mais un fait remarquable, c'est l'existence fréquente de ces hématies jeunes à un taux assez important, pour des taux d'anémie assez élevés. Ce caractère suffit déjà à différencier les anémies érythroblastiques des érythroblastoses traduisant une régénération du sang secondaire à une anémie banale. Dans ce cas, en effet, les érythroblastes passent dans le sang alors que le nombre des globules rouges est considérablement diminué, et ils y sont toujours peu nombreux.

L'examen des globules blancs montre souvent l'existence d'une leucocytose en général modérée, mais qui peut être cependant assez marquée dans certaines observations : 30.600 globules blancs dans l'observation de Labbé et Balmus, 23.600 dans celle de Ducuing, Miletsky et Marques, qui sont toutes les deux des observations d'érythroblastose cancéreuse, 11.000 seulement dans le cas d'Hugonot et Sohier, intitulé « splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire ».

Par contre, certains auteurs signalent un taux de globules blancs sensiblement normal, ou même un certain degré de leucopénie (4.000 globules blancs seulement dans une observation de Pittaluga, Loeper et Mallarmé).

Mais ce que l'on retrouve à peu près constamment dans les observations, c'est le passage dans le sang périphérique de formes blanches anormales, immatures, de la lignée myéloïde, à un taux plus ou moins élevé, mais cependant toujours assez modéré. Ces formes immatures de la lignée myéloïde sont représentées par des métamyélocytes, des promyélocytes, des myélocytes neutrophiles, éosinophiles

ou basophiles. Quelquefois même, on trouve des cellules indifférenciées ou des cellules anormales telles que des cellules de Türck ou de Rieder, ces dernières formes se rencontrant plus fréquemment dans les érythroblastoses cancéreuses. Toutefois, ces réactions peuvent manquer : il s'agit alors de formes amyélocythémiques. Il n'y a d'ailleurs aucun parallélisme entre la réaction érythroblastique et la réaction myéloïde blanche.

Le taux de la bilirubinémie est augmenté, ce qui s'explique aisément puisqu'il y a destruction par la rate des globules rouges anormaux, cette activité érythropoïétique de la rate étant d'ailleurs, pour Tzanck et Dreyfuss, secondaire à la production des globules rouges anormaux par les organes hématopoïétiques.

Les plaquettes ne présentent pas d'altérations, ni en quantité, ni en qualité, ce qui n'empêche pas cependant qu'on trouve dans certains cas un syndrome purpurique avec signe du lacet positif, allongement du temps de saignement et du temps de coagulation. En effet, dans le cas d'Hugonot et Sohier, on relève : temps de saignement, 9 minutes; temps de coagulation, 18 minutes; signe du lacet positif. Ce syndrome est nettement marqué dans l'érythrémie aiguë de di Guglielmo.

La résistance globulaire est variable. Augmentée dans quelques cas (Lequime), elle est légèrement diminuée dans d'autres.

La vitesse de sédimentation est augmentée dans certaines observations d'érythroblastose à forme spléno-hépatique. P. E. Weil et ses collaborateurs en font un argument en faveur de l'origine bacillaire de l'affection.

## II. — LE SPLÉNOGRAMME

Les résultats des ponctions des organes hématopoïétiques permettent de confirmer le diagnostic d'érythroblastose porté sur le vu des lames de sang. Cette ponction d'ailleurs

semble n'avoir été pratiquée que dans des cas d'érythroblastose à forme spléno-hépatique et dans quelques cas d'érythroblastose cancéreuse.

P. E. Weil et S. Perlès écrivent, à propos des résultats fournis par le splénogramme, les lignes suivantes :

« Les frottis se révèlent typiques et caractéristiques de l'affection en cause, en montrant une figure particulièrement nette de myélo-érythroblastose.

« Qu'il s'agisse ou non d'une forme typique, que la formule sanguine reflète ou non les caractères de l'affection ou reste indifférente au processus pathologique, les frottis de pulpe splénique demeurent uniformes, superposables et toujours identiques; quelle que soit l'époque du prélèvement, ils décèlent, d'une manière indéniable, la prolifération érythroblastique intense, associée à une réaction myéloïde plus discrète, mais constante.

« Sur un fond granuleux, épais, riche en débris cellulaires, se détachent nettement les nombreux éléments érythroblastiques dont le pourcentage atteint 60 à 75 p. 100. Il s'agit pour la plupart de normoblastes de tous âges et de toutes tailles, les uns à noyau nettement arrondi, fortement coloré et où la chromatine se répartit uniformément en tache d'encre; les autres plus volumineux, à chromatine trapue, en forme de bâtonnets courts, se rapprochent quelque peu des classiques descriptions du noyau en rayon de roue.

« Beaucoup plus abondants que les autres éléments, ces normoblastes voisinent avec des érythroblastes de grande taille et à chromatine plus finement perlée, parfois organisée en petites masses grossières séparées par des espaces clairs; avec des promégaloblastes à protoplasma basophile et à noyau vacuolaire, fissuré; avec des hémocytoblastes à protoplasma plus intensément basophile encore, à noyau réticulaire, parfois nucléolé; avec des hémohistioblastes enfin, véritables cellules embryonnaires à protoplasma légèrement basophile, étendu et labile, à noyau plus résis-

tant et de structure mince, spongieuse, vacuolaire. Toute la gamme érythroblastique est largement représentée sur les frottis; les mitoses sont fréquentes et contribuent à donner un aspect prolifératif intense et ordonné à l'étalement.

« Cette réaction dominante de la série rouge s'accompagne toujours d'une réaction myéloïde particulière et constante. Les leucocytes non granuleux, généralement nombreux dans les rates normales ou inflammatoires banales, sont ici diminués dans la formule. Au lieu d'un pourcentage de 30 à 40 lymphocytes, on trouve difficilement 3 à 4 p. 100 d'éléments hyalins; ils sont en partie remplacés par des formes myélocytaires neutrophiles. La proportion de ces éléments granuleux jeunes peut atteindre 10 à 15 p. 100 et reflète ainsi en l'accentuant la réaction myéloïde concomitante du sang.

« L'étalement prend, du fait de cette association myélo-érythroblastique, un aspect panaché particulier qui ne ressemble en rien aux proliférations leucémiques uniformes ou aux réactions macrophagiques banales. A cette bigarrure spécifique s'ajoute encore la présence constante, sur les lames, de grands mégacaryocytes noyés dans des amas d'hématoblastes. Ces éléments géants, à noyau polylobé, bourgeonnant, fortement coloré, à protoplasma étendu, tomentueux, vacuolaire, doivent être recherchés minutieusement, car ils sont rarement nombreux sur les frottis. On les décèle surtout sur les bords de la préparation, où ils ont été entraînés au moment de l'étalement. Même peu nombreux, leur abondance relative dans un organe qui en est habituellement dépourvu, contribue à donner à l'image splénique une allure parfaitement caractéristique.

« Cette véritable biopsie tissulaire qu'est la ponction splénique montre donc, outre la richesse cellulaire et la myélocytose marquée, une réaction érythroblastique intense, à prédominance normoblastique, ainsi qu'une légère mais constante mégacaryocytose; cette image typique,

pathognomonique de l'affection, se retrouve à tous les stades de la maladie et dans toutes les formes cliniques.

« En effet, qu'il s'agisse d'une érythroblastose au début ou à sa phase terminale, que les signes hématologiques reflètent ou non les perturbations hématopoïétiques, la formule splénique présente les mêmes caractères et les mêmes particularités. Elle demeure toujours lisible et toujours facilement interprétable. »

## III. — L'HÉPATOGRAMME

Pour ce qui concerne les résultats des frottis du foie, nous continuerons à citer les mêmes auteurs que précédemment. Ils écrivent à ce sujet :

« Les frottis révèlent la même réaction érythroblastique que dans la rate, atteignant 60 à 75 p. 100 du pourcentage cellulaire; mais ici la formule est inversée; au lieu d'une prédominance nettement normoblastique, comme dans la rate, on trouve au contraire, dans le foie, une proportion bien plus élevée de mégaloblastes. Cette réaction particulière du foie s'explique par le fait que l'organe, retrouvant ses fonctions hématopoïétiques embryonnaires, produit d'abord et surtout de gros globules rouges nucléés.

« Outre cette mégaloblastose, on trouve dans le foie, comme dans la rate, une réaction myélocytaire importante, mais la polynucléose est plus intense et les formes myélocytaires jeunes plus nombreuses. Les éléments lymphoïdes sont, de ce fait, diminués dans la formule qui, devenue presque exclusivement myélo-érythroblastique, ne présente qu'un pourcentage infime d'éléments non granuleux.

« La myélocytose, déjà constatée dans la rate, est plus importante encore dans le foie; il n'est pas rare de trouver 1 à 1,5 p. 100 de ces grandes cellules à noyau bourgeonnant dont la présence inhabituelle dans l'organe suffirait à elle seule pour établir le diagnostic (mégacaryocytes).

« Tous ces éléments, très nombreux par champ et forte-

ment colorés, se détachent nettement du fond épais, peu granuleux de l'étalement, et où de nombreux globules rouges présentent de grosses lésions morphologiques constatées dans la maladie de Biermer.

« En résumé, le foie, réagissant parallèlement à la rate, en rappelle, malgré les variantes, l'aspect déjà familier; mais, contrairement à elle, il conserve une architecture normale dans son ensemble. »

## IV. — LE MYÉLOGRAMME

La ponction de la moelle donne des résultats variables suivant les formes de la maladie.

Dans la forme spléno-hépatique, la moelle sternale reste indifférente aux très intenses et très précoces réactions des autres organes hématopoïétiques, pour M. P. E. Weil. Cette réaction ne se produit que tardivement, à la phase terminale de la maladie. Encore reste-t-elle souvent indifférente jusqu'à la fin. P. E. Weil fait même de cette absence de réaction érythroblastique de la moelle sternale, opposée à l'intensité de la réaction de la rate et du foie, un élément du diagnostic de la maladie.

Notre première observation semble aller à l'encontre de ces notions, puisqu'il a été trouvé dans la moelle du malade D... une intense réaction érythroblastique. Et ce sujet ne semble pas encore être à un stade terminal, puisqu'il conserve un bon état général. Il est vrai qu'il est impossible de prévoir comment et à quelle date son affection se terminera.

Le point de vue de Weil à ce sujet est d'ailleurs confirmé par d'autres auteurs : May, Layami, Isch-Wall et Kipfer ont aussi constaté la passivité de la moelle qui leur semble assez spéciale à cette forme de la maladie.

Par contre, dans les autres formes, l'organe réagit d'une façon intense et, dans l'érythrémie aiguë, on trouve une réaction embryonnaire énorme de la série rouge, méga-

érythroblastique et érythroblastique, avec en outre une réaction myélocytaire plus ou moins marquée.

Dans les érythroblastoses secondaires à une métastase cancéreuse, ou à une cirrhose, la moelle montre également une intense réaction érythroblastique avec souvent, dans le premier cas, un bouleversement de sa structure due à son envahissement par le processus néoplasique.

## V. — LA MORPHOLOGIE DES ÉRYTHROBLASTES

Les érythroblastes rencontrés sur les lames de sang ou les frottis obtenus par ponction des organes sont anormaux, non seulement par leur nombre, mais également par leur forme. Assez souvent, en effet, on trouve des anomalies représentées par l'existence de mitoses. Dès que l'on observe sur une lame de sang l'existence, même d'un seul érythroblaste en caryocinèse, ce fait constitue un très gros élément de suspicion en faveur de l'érythroblastose. Le diagnostic doit toujours être confirmé, cependant, par la ponction des organes. Il existe aussi assez souvent des anomalies représentées par un défaut de parallélisme entre l'évolution du noyau et du protoplasma de l'érythroblaste, qui se présentent ainsi à des stades de maturation différents pour une même cellule.

L'existence de ces déformations des hématies nucléées avait permis à Lendhorff d'émettre l'hypothèse de l'existence d'un « hiatus erythræmicus » de même qu'il existe un « hiatus leucæmicus » pour les maladies des globules blancs; mais cette hypothèse n'est retenue par aucun des auteurs qui en parlent.

D'autre part, la terminologie hématologique étant très imprécise, certains auteurs n'admettent pas que les mégaloblastes observés en soient réellement. Cette forme cellulaire est en effet spécifique de la maladie de Biermer. Elle répond, suivant M. P. Chevallier, à la description suivante : c'est une grande hématie qui correspond au

mégalocyte de Naegeli (hématie de 12 $\mu$ au moins). Le cytoplasma est abondant, éosinophile, ce qui est la règle, ou polychromatophile dans les formes plus jeunes. Le noyau, arrondi, est assez gros, mais paraît assez petit par rapport à la taille de la cellule et à l'abondance du cytoplasme. Il est « ponctué » de grains chromatiniens. L'élément ressemble aux grandes hématies primordiales que l'on trouve dans le foie et le sang des embryons. Il s'observe rarement en dehors de l'anémie de Biermer, et toujours en petite quantité.

Ce que les auteurs désignent sous le nom de mégaloblaste devrait être appelé mégaérythroblaste pour M. Chevallier, qui en donne les caractères suivants : c'est une cellule de taille variable, mais en général nettement plus grande que celle de l'érythroblaste, caractérisée surtout par le volume de son noyau. Celui-ci, en effet, est énorme par rapport au cytoplasme et occupe la plus grande partie de l'élément. Il est arrondi et assez clair et montre, par des méthodes parfaites de fixation, un réseau délicat, plus ou moins encroûté de petits amas de chromatine. Son protoplasma, pour ainsi dire jamais éosinophile, apparaît polychromasique, étant chargé d'un peu d'hémoglobine. Il existe aussi des mégaérythroblastes plus jeunes à protoplasma complètement basophile.

M. Mallarmé fait la même remarque au sujet des mégaloblastes de l'anémie cancéreuse. Il écrit en effet :

« La morphologie des érythroblastes en fait incontestablement des normoblastes : beaucoup, dans la moelle, sont des normoblastes très jeunes, proérythroblastes et érythroblastes basophiles, avec même des aspects de passage de l'hémocytoblaste au proérythroblaste. D'autres, surtout dans les formes plus évoluées de la moelle et du sang, sont polychromatophiles ou orthochromatiques, petits ou volumineux, avec un noyau encore jeune à chromatine irrégulière ou encore déformé en haltère, en feuille de trèfle, en galette, parfois double; aspect qui les a fait long-

temps confondre avec les mégaloblastes de l'anémie de Biermer. Les mitoses sont fréquentes; les érythrocytes mûrs correspondants présentent de très grandes inégalités de taille, des déformations multiples, en lame, en virgule, en créneau, etc., de la polychromasie, aspect qui, là encore, à cause des grandes hématies, les a fait confondre avec les mégalocytes de l'anémie de Biermer.

« Or les érythroblastes de l'anémie cancéreuse n'ont aucun rapport avec les mégaloblastes de la maladie de Biermer si spéciaux qui, soit dit en passant, entrent très peu dans la circulation sanguine. La confusion faite autrefois ne peut être maintenue. »

En résumé, les érythroblastoses de l'adulte, au point de vue hématologique, se traduisent par :

1° Le passage dans le sang périphérique d'éléments immatures de la lignée érythroblastique, à un taux plus ou moins élevé, variant avec les formes de la maladie. Ces éléments peuvent manquer totalement dans les crypto-érythroblastoses. Il peut au contraire y avoir des érythroblastes en mitose.

2° La transformation érythropoïétique plus ou moins poussée de la rate, du foie et de la moelle simultanément, ou bien d'un seul ou de deux de ces organes simultanément, révélée par les ponctions des organes hématopoïétiques, qui, pour avoir une valeur, doivent être des ponctions couplées, et qui seules permettent d'établir le diagnostic de crypto-érythroblastose.

## ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

L'étiologie des érythroblastoses de l'adulte a donné lieu à de nombreuses hypothèses, que les auteurs ont étayées sur des constatations cliniques et expérimentales. Etant données les expériences de Jacques Bernard, qui a montré le rôle de certaines substances toxiques sur les organes hématopoïétiques, on a pu se demander s'il n'y avait pas à l'origine des érythroblastoses une cause toxique. Mais la preuve n'a pas pu en être rapportée en clinique. L'hypothèse la plus souvent retenue est celle d'une étiologie infectieuse ou mixte : toxi-infectieuse. Il faudrait incriminer le paludisme, la syphilis, la tuberculose. On rencontre en effet assez souvent ces infections dans les antécédents des malades.

En tout cas, pour M. P. E. Weil et ses collaborateurs, qui n'ont jamais observé qu'une atteinte simultanée du foie et de la rate, l'érythroblastose de l'adulte à forme splénohépatique, est un mode de réaction inflammatoire particulier, lié plus spécialement à la tuberculose, et non une maladie de système, comme le voudrait di Guglielmo.

P. E. Weil et S. Perlès écrivent en effet :

« Qu'il s'agisse de l'érythroblastose typique de l'adulte ou de la cryto-érythroblastose, l'érythroblastose telle que nous l'avons décrite est une maladie splénique ou splénohépatique d'ordre inflammatoire et d'origine incontestablement infectieuse.

« Le paludisme chez certains, la syphilis chez d'autres, semblent être le lointain point de départ de la splénomégalie érythroblastique.

« La tuberculose, parfois associée à la syphilis ou au paludisme, parfois seule en cause, joue dans l'étiologie des érythroblastoses un rôle de premier plan. Elle se manifeste le plus souvent par un Vernes résorcine élevé (entre 50 et 100), et par une cuti-réaction fortement positive à la tuberculine.

« Cuti-réaction et Vernes résorcine ne suffisent évidemment pas pour affirmer une hypothèse de cette valeur, mais de nombreuses constatations semblent bien en rapport avec la tuberculose.

« Avec Chevallier, l'un de nous a décrit dans la rate des nodules caséeux amorphes qui semblent bien de nature tuberculeuse, mais sans cellules géantes.

« Ultérieurement, et sous le nom d'érythroleucémie avec tuberculose de la rate, P. E. Weil a constaté dans la rate de nombreux tubercules caséeux ou abcédés avec présence de bacilles de Koch.

« Il s'agissait d'une ouvrière venue consulter pour des crises douloureuses abdominales survenues au cours d'une splénomégalie datant de seize ans.

« Polyglobulie (6.500.000 globules rouges), leucocytose (35.000 globules blancs), avec myélocytose et normoblastose, splénogramme myélo-érythroblastique firent ranger parmi les érythroleucémies cette affection d'ordre érythroblastique. L'autopsie de la rate révéla qu'il s'agissait d'une tuberculose splénique avec abcès caséeux et présence de bacilles de Koch.

« Nous avons publié récemment sous le nom de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire un cas où la rate présentait également des nodules amorphes acidophiles. Nous n'avons pu mettre en évidence le bacille, mais Hugonot et Sohier ont découvert un cas semblable et après de patientes recherches, quelques bacilles de Koch dans la région péri-caséeuse de la rate.

« D'autres arguments, d'ordre différent, viennent corroborer la notion d'infection tuberculeuse,

« Il s'agit des cas de splénomégalie, avec érythrémie qui, à l'autopsie, s'accompagnent de tuberculose de la rate, ainsi que des expériences d'inoculation de produits tuberculeux peu virulents dans le péritoine du cobaye que l'un de nous, en collaboration avec le Professeur Achalme, préconisa expérimentalement pour déterminer une volumineuse splénomégalie d'ordre érythroblastique et tuberculeux.

« Dans un mémoire consacré à l'étude de la tuberculose de la rate chez le cobaye, MM. Achard et P. E. Weil étudient les réactions hématologiques et spléniques de trente et un cobayes inoculés du bacille tuberculeux atténué. Non seulement la rate volumineuse, atteignant vingt grammes et plus, présente des nodules caséeux, avec ou sans bacille de Koch, mais les examens hématologiques eux-mêmes sont calqués sur ceux des érythroblastoses et en reproduisent les perturbations : réaction myéloïde plus ou moins accentuée, présence inconstante d'hématies basophiles et de normoblastes. Il s'agit là sans aucun doute d'une érythroblastose expérimentale.

« Il est possible que d'autres infections ou intoxications lentes puissent avoir une action analogue à celle de la tuberculose et que l'on soit en droit d'incriminer, outre la syphilis et le paludisme, une affection staphylococcique, comme dans le cas de Houcke, ou une intoxication benzolique, comme le laissent supposer Firket et Souza-Campos. La question est encore à l'étude; nous pensons cependant qu'il s'agit d'un phénomène toxi-infectieux, d'étiologies vraisemblablement multiples, mais où la tuberculose joue un rôle de premier plan. »

MM. Pittaluga, Lemaire, Lœper et Mallarmé, rappelant qu'au point de vue clinique, on observe souvent des poussées répétées d'ictère au début de la maladie, et de subictère jusqu'à la fin, rappelant d'autre part les résultats obtenus dans les myélogrammes au cours des cirrhoses par Rossier, Isaacs, Fiessinger, Dupuy et Laur, se demandent si l'on ne peut pas songer à une atteinte primitive du foie, en relation

avec un processus infectieux, inflammatoire qui aurait produit une lésion généralisée du système réticulo-endothélial, d'où hyperplasie des cellules de Küpffer, puis métaplasie du tissu réticulaire de la rate et des foyers multiples érythroblastiques du foie et de la rate. Sans éliminer tout à fait cette hypothèse, ils ne pensent pas cependant qu'elle soit exacte. D'ailleurs, l'érythroblastose s'accompagnant d'une hémolyse secondaire à la production de globules rouges anormaux, on peut sans doute interpréter les poussées de subictère ou d'ictère comme consécutives à une élévation du taux de la bilirubinémie, cette élévation traduisant la poussée hémolytique.

Ils pensent plutôt que les lésions du foie sont secondaires à une surcharge progressive d'une activité vicariante, poussée à un extrême degré, vis-à-vis d'une altération primitive du fonctionnement de la rate.

En effet, la rate est parsemée de nombreux foyers de néoformation métaplasique myéloïde, à prolifération érythroblastique, alors que cet organe a, au contraire, à l'état normal, une action destructrice sur les globules rouges.

D'autre part, la surcharge du tissu réticulaire en pigments par endroits est un signe d'intense activité érythropoïétique de cet organe. Aussi ces auteurs pensent-ils que l'organe a été soumis pendant longtemps à un effort d'hyperfonction dont l'épuisement progressif a donné l'hyperfonction vicariante du foie dans le processus de transformation de l'hémoglobine et des pro-pigments.

Cette hypothèse d'une atteinte primitive de la rate avec retentissement secondaire sur le foie est également celle qui est retenue par Duvoir, Pollet, Herrenschmidt et Arnoldson. Dans leur observation, le foie était dans des limites normales, ce qui confirme encore cette hypothèse. C'est surtout dans ces cas, qui correspondraient à un stade précoce de la maladie, que la splénectomie serait favorable et indiquée.

L'hypothèse d'une atteinte primitive de la rate, avec

retentissement secondaire sur le foie, est encore confirmée par le fait que dans les cas où la splénectomie a été pratiquée avec succès, on a vu l'hépatomégalie continuer à augmenter, et le processus érythroblastique persister dans le foie resté seul.

L'étiologie des érythroblastoses est d'ailleurs intimement liée à sa pathogénie.

Pour M. Pittaluga, le processus initial consiste en un défaut de maturation des hématies, dû à des troubles du métabolisme de certaines substances indispensables à leur formation, et à des troubles du métabolisme des glandes endocrines, du corps thyroïde en particulier. Il considère les érythroblastoses de l'adulte, du moins certaines d'entre elles, comme des processus dysgénétiques, liés à des altérations d'ordre biochimique, révélées par les lésions osseuses, par les modifications des métabolismes du phosphore, des lipides et de l'eau. Il se base, pour étayer sa théorie, sur les travaux des auteurs anglais et américains Witts, Sachs, Fabian, Levin, qui ont montré le rôle de certaines substances, en particulier du cuivre, dans l'hématopoïèse, et surtout certaines expériences, au premier rang desquelles on peut placer celles de Goyana.

Cet auteur, dans le service du Professeur Pittaluga, a montré en effet que l'administration de doses élevées de carotène provoque en particulier une hyperplasie des cellules de Küpffer du foie, c'est-à-dire de l'organe qui, dans des conditions normales, fixe, métabolise et transforme en vitamine A proprement dite les carotènes $\alpha$ et $\beta$, et $\gamma$.

La vitamine D paraît à MM. Pittaluga, Lœper, Lemaire et Mallarmé indispensable à la production d'érythrocytes doués d'un péristrome ou de membranes lipoïdiques capables d'assurer aux hématies leur condition normale d'osmomètre.

Des expériences ont montré en outre que l'action de l'hormone thyroïdienne est, vis-à-vis de la graisse des tissus myéloïdes, différente de son action sur le parenchyme des

autres organes. Tandis que ceux-ci, sous l'influence de doses élevées de thyroxine, perdent seulement 50 p. 100 de leur graisse, et que l'action est inefficace à partir de ce moment, les organes myéloïdes perdent au contraire 90 p. 100 de leur graisse sous les mêmes influences. D'autre part, si l'on poursuit l'expérience en augmentant encore les doses de thyroxine, des érythroblastes apparaissent dans le sang.

Ainsi la formation des érythroblastes et des pro-érythroblastes et celle des érythrocytes définitifs est donc conditionnée par des facteurs physico-chimiques et bio-chimiques.

Enfin, l'intégrité du système réticulo-endothélial paraît indispensable à une activité régénératrice normale des globules rouges, c'est-à-dire sans érythroblastose. Ce qui le démontre, ce sont les expériences de blocage du système réticulo-endothélial par des colorants vitaux. Ce blocage entraîne le passage dans le sang périphérique d'érythroblastes. La splénectomie également, qui supprime une partie du système réticulo-endothélial, entraîne une érythroblastose sanguine. Aussi une atteinte du système réticulo-endothélial par un processus infectieux peut-elle être envisagée comme cause de l'érythroblastose. C'est ainsi que pour MM. Pittaluga, Lœper, Lemaire et Mallarmé, il faudrait concevoir l'action de la syphilis et de la tuberculose en particulier.

En ce qui concerne les érythroblastoses cancéreuses, Lœper, Mallarmé et Brault émettent trois hypothèses qui sont retenues par Parmentier et Chabrol. Ils écrivent :

« Les trois hypothèses suivantes nous viennent à l'esprit, que nous proposons sans rien affirmer pour expliquer cette érythrogénèse :

« 1° D'abord la stérilisation locale du terrain. La cellule cancéreuse est terriblement exigeante. Elle utilise largement les hydrocarbones, les glycogènes, les lécithines, les protéines, le phosphore, etc. Peut-être stérilise-t-elle le terrain voisin, ravit-elle leurs propres éléments aux cellules proches, et les empêche-t-elle d'arriver à maturation ?

« 2° Ensuite la production de corps cytogénétiques. L'effritement de la cellule cancéreuse met en liberté de la lysine, de l'histidine, de l'arginine, toutes substances aminées qu'elle contient en abondance et qui sont des excitants de la nutrition cellulaire. Ces substances mises en liberté par la mort de la cellule cancéreuse ne peuvent-elles provoquer l'érythroblastose ?

« 3° Enfin, production de substances toxiques. La cellule cancéreuse produit déjà de l'acide lactique qui est, sans doute, un agent irritant de l'hématopoïèse et qui, dans certaines expériences de Pende et de ses élèves, a réalisé des anémies. Elle produit des stérines, corps très voisin de l'anthracène, qui s'apparente à la cholestérine et que l'on dose parfois en bloc avec elle. Ces corps sont parfaitement susceptibles d'accroître la formation cellulaire et d'empêcher la maturation des éléments formés. Cette hypothèse est d'ailleurs corroborée par les expériences de Bernard, qui voit apparaître dans la moelle osseuse des leucocytes, des normoblastes, des érythroblastes, après injection des dérivés anthracéniques contenus dans le goudron et les figure en de belles courbes d'érythroblastose avec ou sans myélocytose dès le quinzième jour. »

Ces hypothèses reviennent au fond à admettre des troubles du métabolisme et se rapprochent ainsi de celle de M. Pittaluga.

L'hypothèse de la nature tuberculeuse des érythroblastoses de l'adulte n'est pas admise par tous les auteurs. Engelbreth et Holm la critiquent fortement. M. P. E. Weil lui-même émet quelques réserves.

La théorie de M. Pittaluga semble très séduisante, car elle est d'un ordre général, valable au moins pour de nombreuses formes d'érythroblastoses. Elle permet peut-être d'expliquer aussi d'autres maladies du sang.

## DIAGNOSTIC

Les érythroblastoses de l'adulte peuvent être confondues avec beaucoup d'autres maladies du sang, d'autant plus facilement qu'elles ne sont pas très fréquentes et que l'attention était peu attirée sur elles avant ces dernières années, alors que les leucémies par exemple sont rencontrées bien plus souvent en clinique. Certaines formes posent des problèmes de diagnostic spéciaux parce qu'elles peuvent être prises pour des affections atteignant d'autres appareils de l'économie que le sang.

*La forme spléno-hépatique* a pu d'abord être prise pour une cirrhose du foie, ce qui se conçoit aisément, en raison de l'hépato-splénomégalie, avec dans certains cas œdèmes et poussées de subictère. Pourtant, dans l'érythroblastose, on ne trouve pas d'ascite, pas de circulation veineuse collatérale importante. La maladie débute dans la rate, semble-t-il; l'atteinte du foie est seulement secondaire; aussi le diagnostic est-il facilité lorsque le sujet a été reconnu porteur d'une splénomégalie isolée, avant d'être devenu porteur d'une hépato-splénomégalie, ce qui est assez rare. L'absence d'antécédents éthyliques, les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie, l'examen hématologique surtout permettent d'éliminer la cirrhose et tout au moins d'orienter les recherches vers une maladie du sang.

Mais l'erreur qui a été le plus fréquemment commise en présence de ce tableau clinique, surtout au moment où les érythroblastoses étaient encore mal séparées des autres affections sanguines, a été de les considérer comme relevant

d'un processus leucémique. On les a assimilées souvent, en effet, à des leucémies myéloïdes, non pas à des leucémies myéloïdes caractérisées, puisque dans ces derniers syndromes le chiffre de la leucocytose est toujours beaucoup plus élevé que dans les érythroblastoses, mais à des leucémies subleucémiques, avec passage dans la circulation périphérique d'un nombre relativement faible de globules blancs. L'attention est en effet d'abord attirée, à l'examen des lames de sang, sur les leucocytes immatures de la lignée myéloïde : promyélocytes, métamyélocytes, myélocytes, qui se rencontrent presque toujours dans les érythroblastoses à un certain taux, nettement au-dessus de la normale. Or, Vaquez et Aubertin, dès 1902, insistaient sur les caractères qui permettent de dissocier complètement ces deux affections. Dans l'érythroblastose, le phénomène primordial est le passage de globules rouges nucléés dans le sang, tandis que le passage des myélocytes en petite quantité est un phénomène accessoire. Dans la leucémie myéloïde, le phénomène primordial est le passage dans le sang de nombreux éléments myéloïdes; accessoirement on trouve des globules rouges nucléés. D'autre part, dans l' « anémie splénique myéloïde », comme on appelait autrefois l'érythroblastose à forme spléno-hépatique, il y a une diminution importante du nombre des globules rouges, les phénomènes de déformation des hématies sont plus marqués. Enfin, l'érythroblastose de l'adulte ne se transforme jamais en leucémie. Le malade de notre première observation, D... (José), voit son affection évoluer avec, du point de vue hématologique, toujours les mêmes caractères. Chez lui non plus on ne constate pas de transformation de la formule dans le sens leucémique. Cette observation est donc, elle aussi, en faveur de la distinction déjà soulignée par Vaquez et Aubertin, entre leucémie et érythroblastose.

Weil et Clerc, au même moment que les deux auteurs précédemment cités, ont aussi contribué à séparer la leucémie myéloïde de l'érythroblastose. Il s'agissait d'ailleurs

beaucoup plus d'une discussion d'ordre nosologique plutôt que diagnostic. Il est possible que les deux affections soient de même ordre, puisque l'une est causée par la transformation de la rate spécialisée vers la série blanche, l'autre par une transformation analogue, mais spécialisée vers la série rouge. Il n'en reste pas moins qu'elles sont différentes et doivent être distinguées l'une de l'autre.

Différente de la leucémie myéloïde, la maladie érythroblastique de l'adulte est aussi différente de l'anémie de Biermer. Sans revenir sur la distinction entre mégaloblastes et mégaérythroblastes, on peut dire que l'examen hématologique montre sur les lames des déformations des hématies plus marquées dans l'anémie de Biermer que dans les syndromes étudiés ici. Le nombre des globules rouges nucléés y est aussi toujours plus faible. La confusion risque d'ailleurs assez rarement de se produire, car l'anémie de Biermer s'accompagne de signes nerveux et digestifs. A ce sujet, il est nécessaire de faire remarquer que, dans notre première observation, il a été noté une achylie très importante. Aussi peut-on se demander s'il n'existe pas des formes de transition entre les deux syndromes. Dans tous les cas, l'anémie de Biermer ne donne pas de volumineuse splénohépatomégalie. Son évolution enfin et son amélioration rapide sous l'action des extraits de foie et de muqueuse gastrique lui sont très spéciales.

Les érythroblastoses de l'adulte ont aussi été longtemps confondues avec la maladie de Banti. Celle-ci s'en distingue parce qu'elle atteint des adultes jeunes, indemnes de syphilis, de paludisme, de tuberculose. En dehors d'une grosse rate, on trouve, du point de vue hématologique, une diminution du taux des globules rouges à trois millions, avec valeur globulaire égale à un ou supérieure à l'unité, et le plus souvent une leucopénie. Enfin, elle aussi a une évolution tout à fait spéciale et différente de celle qui caractérise les érythroblastoses de l'adulte.

Dans les formes polyglobuliques, le diagnostic peut

encore se poser avec la maladie de Vaquez. Certains auteurs ayant désigné ces formes sous le nom d'érythroleucémie, P. E. Weil, P. Isch-Wall et S. Perlès ont montré, dans un article où ils publient l'observation de deux malades — l'une atteinte de maladie de Vaquez pure, l'autre d'érythroblastose à forme polyglobulique —, les différences qui existent entre les deux syndromes et se sont élevés contre la conception de l'érythroleucémie. Dans la maladie de Vaquez, la splénomégalie est tardive, l'hépatomégalie manque le plus souvent. Les hématies ne présentent à l'examen du sang que des altérations anémiques banales. Le sang est du type adulte. On n'y trouve pas d'hématies nucléées. La polyglobulie est considérable. Il y a des troubles nerveux, trophiques, vasculaires et de l'hypertension artérielle. L'examen des organes hématopoïétiques montre une rate en réaction macrophagique banale, un foie silencieux et une rate qui prolifère. La maladie a son point de départ dans la moelle. La radiothérapie splénique peut amener une guérison.

Dans l'érythroblastose à forme polyglobulique, la splénomégalie est le phénomène primitif. Elle évolue insidieusement et reste tolérée pendant très longtemps. La polyglobulie est relativement modérée et ne s'accompagne pas forcément d'érythrose. Il n'y a pas de troubles nerveux ou vasculaires. Le foie est gros, dur et sensible et cette hépatomégalie est constante. L'examen du sang montre des altérations rappelant la maladie de Biermer, mais l'anémie est hypochrome. Les hématies nucléées sont rares, quelquefois en caryocinèse. Enfin les données de la ponction des organes hématopoïétiques sont très différentes. Nous n'y reviendrons pas.

Les splénomégalies parasitaires se reconnaissent aux signes spéciaux à chacune d'elle, traduisant l'atteinte de la rate, soit par le paludisme, soit par le kala-azar.

*La maladie de di Guglielmo* pose un problème de

diagnostic très délicat avec : la leucémie aiguë et la maladie de Lederer-Brill.

1° La leucémie aiguë : elle est très difficile à distinguer de la maladie de di Guglielmo à laquelle elle ressemble beaucoup cliniquement. On peut donner les caractères distinctifs suivants :

La leucémie aiguë est de beaucoup la plus fréquente des deux maladies. Elle s'accompagne d'adénopathies plus importantes que dans l'érythrémie. Ces adénopathies sont quasi-constantes alors qu'elles sont exceptionnelles dans l'érythrémie, qui, d'autre part, ne donne jamais de gingivite ni d'angine nécrotique. L'examen de la moelle, enfin, montre dans la maladie de di Guglielmo une prolifération érythroblastique presque pure.

2° La maladie de Lederer-Brill ou anémie gravissime aiguë fébrile : c'est une anémie grave, progressive, menant souvent vite à la mort si l'on n'intervient pas et guérissant avec une facilité extraordinaire si le traitement convenable est mis en œuvre. P. Chevallier donne comme signes distinctifs la teinte de la peau et l'absence de syndrome hémorragique.

La peau peut être d'un blanc de mort ou très légèrement subictérique. Mais la teinte habituelle est souvent spéciale : le malade est gris.

Il n'y a pas de syndrome hémorragique.

L'examen du sang montre que les hématies nucléées peuvent être abondantes, mais la valeur globulaire est plus grande que l'unité, et les érythroblastes se rapprochent de ceux de la maladie de Biermer..La leucocytose est modérée généralement, avec polynucléose. Il n'y a pas d'altérations dégénératives des éléments nucléés dans l'ensemble.

Le traitement consiste en une grande transfusion sanguine qui amène une véritable résurrection.

*L'érythroblastose cancéreuse,* dans sa forme pseudo-pottique, peut donner lieu à confusion avec le mal de Pott.

Celui-ci se reconnaît à son image radiologique différente de celle du cancer vertébral.

Les syndromes scapulo-huméral et pelvi-trochantérien se rapprochent de beaucoup d'autres affections des membres supérieurs ou inférieurs. Mais la notion d'un cancer antérieur, opéré ou non, fournie par l'anamnèse, permet d'éviter l'erreur.

Il s'agit d'ailleurs d'un diagnostic clinique permettant de savoir si l'on se trouve en présence d'une métastase cancéreuse ou d'une autre affection. Mais le diagnostic d'érythroblastose d'origine cancéreuse ne sera établi que si, en présence de tout syndrome métastatique, on pratique systématiquement un examen minutieux du sang et une ponction de la moelle sternale.

La ponction des divers centres de l'hématopoïèse doit également être faite dès que l'on soupçonne une érythroblastose. Il est indispensable qu'il y ait des ponctions couplées. Enfin, ces ponctions pratiquées sur une plus grande échelle, dans d'autres maladies du sang, promettent de donner d'utiles enseignements du point de vue hématologique pur et médical en général.

## TRAITEMENT

Le traitement varie suivant que l'on a affaire à une érythroblastose de cause secondaire ou à une érythroblastose primitive, de cause inconnue.

Dans le cas d'érythroblastose secondaire, le traitement comporte en premier lieu la suppression de la cause de la maladie. C'est-à-dire qu'en présence d'une érythroblastose secondaire à la généralisation d'un cancer, nous sommes totalement impuissants à arrêter la marche de la maladie, qui dépend alors beaucoup plus du cancer que de l'anémie. Si la cause réside dans une cirrhose du foie, on traitera la cirrhose du foie avant tout. Enfin les érythroblastoses de cause toxique ou les érythroblastoses réactionnelles telles que les conçoivent MM. Tzanck et Dreyfuss guérissent généralement très bien par simple suppression du toxique.

En présence des syndromes primitifs, nous sommes beaucoup plus désarmés. Dans la maladie de di Guglielmo, toute thérapeutique est vaine. La mort survient fatalement, au bout de quelques semaines ou de quelques mois, comme dans la leucémie aiguë avec laquelle l'affection a des traits communs. Cependant une thérapeutique doit être tentée dans tous les cas. M. Chevallier prescrit :

Des doses fortes de coagulène ou d'extrait de plaquettes;

De petites transfusions de sang humain (de 40 $cm^3$ répétées tous les jours) ;

Des extraits de foie ou de rate et d'estomac.

Mme de Rodellec du Porzic signale que la grande transfusion peut être dangereuse et qu'on n'a jamais tenté la splénectomie.

Nous avons à opposer aux érythroblastoses à forme spléno-hépatique trois ordres de traitements :

1° L'administration des médicaments habituels aux anémies;

2° La radiothérapie splénique;

3° La splénectomie.

### 1° Médicaments anti-anémiques

M. Pittaluga, qui attribue dans la pathogénie des syndromes que nous avons étudiés un grand rôle aux troubles du métabolisme, recommande plus particulièrement l'emploi de ces médicaments. On donne aux malades du cuivre, du fer, des extraits de foie (méthode de Whipple). Cette dernière méthode semble avoir donné des améliorations assez nettes dans les cas d'Hugonot et Sohier puisque, chaque fois qu'ils l'ont employée chez leur malade, le taux des globules rouges remontait d'une manière assez importante tandis qu'il diminuait assez rapidement après cessation de la cure opothérapique. Cependant cette chimiothérapie est incapable d'amener une guérison. On pourra toutefois l'associer à la radiothérapie ou comme complément de la splénectomie.

### 2° La radiothérapie splénique

Elle est loin de donner les beaux résultats que l'on observe dans la leucémie myéloïde. En effet, dans un cas publié par Weil, Isch-Wall, S. Perlès et Scemana, un malade, après avoir subi cinquante séances de radiothérapie, soit sur la rate, soit sur tout le corps, a vu sa splénomégalie diminuer légèrement de volume. Mais le foie n'a pas été modifié, les ponctions de la rate avant et après le traitement ont montré la constance de l'érythroblastose, la persistance de la réaction myéloïde, et une diminution de la radio-résistance.

Par contre, May, Layami, Isch-Wall et Kipfer ont obtenu chez leur malade une nette amélioration par ce même traitement qui a entraîné une diminution de l'hépatomégalie et de la splénomégalie, avec tendance au retour de la formule sanguine vers la normale. Le nombre des globules blancs avait considérablement diminué, les myélocytes et les hématies nucléées avaient totalement disparu. Mais les auteurs font remarquer que le malade avait été vu à une période relativement précoce de son affection.

De même, dans notre première observation, les séances de radiothérapie splénique ont entraîné à deux reprises une nette amélioration de la splénomégalie. Cependant celle-ci semble actuellement devenue radio-résistante, et d'ailleurs on n'a pas observé de modifications nettes du côté du syndrome hématologique.

Cette radio-résistance est un des caractères de la maladie pour M. P. E. Weil, qui écrit :

« La splénomégalie mégacaryocytaire est radio-résistante. Il convient donc, après un court essai de cette thérapeutique, de ne pas persister dans cette voie qui peut provoquer des réactions pathologiques fâcheuses. »

Elle avait entraîné en effet chez un de ses malades une anémie rebelle qui avait nécessité l'interruption du traitement, le repos et l'administration de médicaments anti-anémiques.

Cependant, malgré son action peu marquée dans la plupart des cas et bien que, dans certaines circonstances, elle puisse sembler dangereuse, la radiothérapie reste la méthode thérapeutique la plus employée, en raison des incertitudes et des dangers encore plus grands présentés par l'intervention chirurgicale.

### 3° La splénectomie

P. E. Weil et S. Perlès écrivent :

« La splénectomie semble avoir provoqué dans la majo-

rité des cas une mortalité considérable. Qu'il s'agisse du cas de Favre, Croizat et Guichard (myélose splénique mégacaryocytaire : mort en trois jours), de celui de Langeron (érythroblastose sans aucune amélioration après cinq mois), de Bianchi (crypto-érythroblastose : mort en quatre jours), ou de Dubinskaja (érythroblastose : mort rapide), des malades de Gaudier et Houcke (myélose mégacaryocytaire : mort en neuf jours) ; de Davney, Palmer et Powel (érythroblastose : mort en trois mois et demi), ou de celui de P. E. Weil, Chevallier et G. Sée (érythroblastose : mort rapide), la mortalité immédiate ou rapide a été la règle. »

Dans un cas de splénectomie pratiquée pour une « splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire », P. E. Weil, Isch-Wall et Scemana rapportent que leur malade survivait cinq mois après l'intervention qui avait été bien supportée, et même avait été suivie d'une amélioration momentanée; mais au bout de ce temps, le sujet se cachectisait à la suite d'une grippe et l'anémie persistait au taux qu'elle avait avant l'opération. Par ailleurs, le foie avait augmenté de volume, et tandis que la moelle osseuse n'avait pas réagi d'une façon marquée, la vicariance de la rate semblait avoir été faite par le foie. La ponction de ce dernier organe deux mois après l'opération montrait des mégacaryocytes, des hémocytoblastes, des hémohistioblastes, des myélocytes et une proportion de 50 p. 100 des globules rouges nucléés, ceux-ci étaient représentés par des mégaloblastes dans la proportion de 2 p. 100, des normoblastes dans la proportion de 48 p. 100, dont 14 se trouvaient en caryocinèse. La maladie qui avait commencé dans le couple splénohépatique avait continué dans le foie resté seul.

Les auteurs sont d'ailleurs tous d'accord sur ce fait; ils ont en effet constaté, et ils y insistent, cette même augmentation du volume du foie, consécutive à la splénectomie. Ils pensent également, et M. Pittaluga en particulier, comme M. P. E. Weil, qu'il s'agit d'une vicariance du foie qui remplace la rate enlevée, dans son fonctionnement.

A ces cas mortels, à ce cas où la splénectomie semble pour le moins avoir été inutile, il faut en opposer deux autres où elle a donné des résultats nettement favorables. Ce sont : un cas de Troisier et Cattan et un cas de Duvoir, Pollet, Herrenschmidt et Arnoldson.

Dans le premier, il s'agissait d'une érythroblastose associée à un syndrome d'ictère hémolytique, pour laquelle la splénectomie donna un résultat remarquable puisqu'après l'opération les hématies nucléées tombèrent de 113 p. 100 à 30 p. 100, puis au bout de quinze jours à 0,66 p. 100 leucocytes, et disparurent ensuite complètement pour réapparaître plus tard à un taux de 4 p. 100 seulement des leucocytes. Les globules passèrent de 22.000 par $mm^3$ à 6.000, et six ans après l'intervention la guérison persistait. Il est vrai que dans ce cas, l'érythroblastose peut être considérée comme une érythroblastose réactionnelle et que la splénectomie, traitement de choix de l'ictère hémolytique, peut être considérée comme le traitement de la cause de l'érythroblastose.

Par contre, dans le second cas, il s'agissait d'une érythroblastose à forme spléno-hépatique primitive. La splénectomie fut suivie d'une guérison datant de quatre ans, au bout desquels la malade mourut à la suite d'un état syncopal dû peut-être à une hémorragie interne abondante ou à une hémorragie surrénale, mais que de toute façon il est bien difficile d'attribuer à la splénectomie pratiquée auparavant.

En résumé, étant donné, d'une part, la lente évolution de la maladie, qui se chiffre toujours par plusieurs années, d'autre part la gravité de l'intervention, tous les auteurs sont d'accord pour penser que la splénectomie a d'autant plus de chances de succès qu'elle est pratiquée à un stade précoce de l'évolution de la maladie, alors que le processus est encore localisé à la rate. A une période tardive, l'opération devient beaucoup plus aléatoire, à plus forte raison si le processus de transformation érythroblastique des

organes hématopoïétiques est généralisé. A ce moment, la radiothérapie doit être employée seule, ou associée à l'administration de médicaments anti-anémiques.

Pour ce qui concerne la seule splénectomie, il semble qu'en conclusion on puisse dire, avec P. E. Weil, que si la moelle osseuse se montre atteinte par les processus érythroblastiques et mégacaryocytaires, la sagesse soit de s'abstenir; mais on peut également dire avec Duvoir et Pollet :

« Le splénectomie ne saurait plus être frappée d'un ostracisme doctrinal, et l'ablation de la rate se présente au contraire comme une intervention qui peut être utile dans certains cas d'érythroblastose de l'adulte.

« L'argument le plus sérieux contre la splénectomie réside dans sa forte mortalité immédiate : tant que ne sera pas connue la raison de cette gravité, et qu'un pronostic opératoire ne pourra pas être porté, la décision de l'intervention restera un problème d'autant plus angoissant que c'est par années que se mesure l'évolution d'une érythroblastose.

« En principe, les cas favorables doivent être ceux où le processus néoformateur est encore localisé dans la rate, mais il est établi que des cas désespérés peuvent tirer bénéfice de l'opération.

« En définitive, la splénectomie apparaît comme un traitement légitime, et peut-être même, surtout lorsqu'elle est précoce, comme un traitement de choix de l'érythroblastose de l'adulte. Mais elle ne saurait être considérée comme la règle tant que l'avenir n'aura pas précisé les conditions de son efficacité et les raisons de sa gravité immédiate. »

## CONCLUSIONS

I. — Les érythroblastoses de l'adulte se présentent comme des syndromes complexes, à évolution subaiguë, décrits pendant ces dernières années, caractérisés par une splénomégalie avec hépatomégalie, des œdèmes, dans certains cas de la stéatorrhée, de l'ostéoporose, et une anémie grave accompagnée parfois d'ictère, et d'une érythroblastose plus ou moins prononcée dans le sang, tandis que la rate et le foie, et dans certains cas la moelle, sont le siège d'une prolifération érythroblastique intense.

II. — Ces affections, mal classées pendant longtemps du point de vue nosologique, constituent un groupe qui sera peut-être lui-même dissocié lorsque nous connaîtrons les causes et la pathogénie de ces syndromes.

III. — Le diagnostic ne peut qu'être soupçonné par les examens de sang. La ponction des organes est indispensable pour le confirmer d'une part, et pour savoir d'autre part quel est le degré de généralisation du processus de transformation érythropoïétique de ces organes, en vue de juger la thérapeutique à appliquer. Sans elle, enfin, les cas de crypto-érythroblastose passeraient inaperçus et, sans doute pour cette raison, a-t-on pris autrefois pour des maladies de Banti de grosses rates d'origine érythroblastique.

IV. — Le traitement est surtout représenté par la radiothérapie, qui est beaucoup moins dangereuse que la

splénectomie. Ses résultats sont beaucoup moins encourageants que dans les leucémies. Aussi, malgré ses dangers immédiats, et pratiquée dans certaines conditions, la splénectomie semble-t-elle une méthode d'avenir. Elle ne saurait de toute façon être rejetée systématiquement. Cette question appelle de nouvelles recherches.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 26 Janvier 1945.
*Le Recteur*,
A. MARCHAUD.

# BIBLIOGRAPHIE


ACHARD et WEIL (P. E.). — Contribution à l'étude de la tuberculose de la rate chez le cobaye. *Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. path.*, janvier 1906.

ALLODI et IMPALLOMENI. — Anémie grave avec réaction érythroblastique ou myélose érythroleucémique chronique incomplète chez l'adulte. *Méd. contemp.*, 1937, **16**, 677.

AMMON (R.). et DIRSCHEL (W.). — Fermente, Hormone, Vitamine. G. Thieme édit., Leipzig, 1938.

AUBERTIN (Ch.). — L'examen du sang dans le diagnostic des splénomégalies chroniques. *Journ. Méd. Fr.*, 1911, p. 513.

— Réactions sanguines dans le saturnisme expérimental. *Arch. des Mal. du Cœur, Vaisseaux et Sang*, février 1908.

— Le diagnostic des anémies spléniques. *Presse méd.*, 20 juin 1925.

— Les indications médicales de la splénectomie. *Journ. Méd. Fr.*, juillet 1926.

— Anémie splénique myéloïde, *in* maladies de la rate. Nouveau Traité de Médecine, Masson édit., Paris, 1927.

AUBERTIN (Ch.) et KINDBERG. — Anémies spléniques. Nouveau Traité de Médecine, Roger Widal Teissier, édit.

BASERGA (A.). — La mielosi eritremica acuta. Tipografie coperativa, Pavia, 1938, XVI.

— Eritremia acuta o malatta di di Guglielmo. Monografia di Haematologica, Pavia, 1938.

BENHAMOU (E.). — Les anémies spléniques cryptogénétiques. *Bull. médical*, 1931, **11**, 667.

BENNET, HUNTER et VAUGHAN. — *Quart. Journ. Med.*, 1932, p. 602.

BEN RAÏS. — Dyshématopoïèse et cancer. Anémie splénique; formes cliniques des tumeurs secondaires des os. Thèse, Lyon, 1926.

BERNARD (J.). — Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intramédullaires de goudron. Un vol. de 190 pages, Doin édit., Paris, 1936.

— L'érythroleucémie expérimentale provoquée par le goudron. *Le Sang*, 1934, **1**, 28.

BERNARD (E.), BOYER, PORGE et M^lle^ GAUTHIER-VILLARS. — Métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1935.

Bianchi (Cesa). — Splenomegalia mieloide aleucemica. *Haematologica*, 1921, **2**, 65-124.

Chevallier (P.) et Ely (Z.). — Erythromyélose aiguë, *Sang*, 1939, t. XIII, n° 1, p. 106.

Cooley et Lee (P.). — A series of cases of anemia with splenomegaly and peculiar bone changes. *Trans. Amer. Pediatr. Soc.*, 1935, **37**, 29.

Davidson et Leicht. — The nutritial anemias of man and animals. *Nutrit. Abstract. Rev.*, 1934, **3**, 901.

Doan (Ch. A.). — Clinical complications of modern physiologic haematology. Un vol., Bruce publish. édit., 1936.

Du Bois (A.). — Physiologie et physiopathologie du système réticulo-endothélial. Masson édit., Paris, 1934.

Ducuing (J.), Miletsky et Marques. — Document pour l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse et de l'anémie myélogénétique. *Presse médicale*, 27 novembre 1937.

Ducuing. — Syndromes douloureux d'envahissement large du squelette chez les cancéreuses du sein. *Presse Médicale*, 10 août 1938, p. 1225.

— Les grands syndromes douloureux d'envahissement osseux dans le cancer du sein. *Bulletin du Cancer*, 1940.

Dumont. — Myélose aleucémique mégacaryocytaire. Thèse, Lyon, 1923.

Dunner, Hirschfeld et Geraldy. — *Klin. Wochshr.*, 1934, **1**.

Dustin. — A propos d'un cas d'anémie apparue chez un ancien hyperglobulique mort par myélose érythrémique. *Sang*, 1937, p. 134; voir aussi *Le Sang*, 1936, p. 517.

Dustin (A. P.) et Weil (O.). — *Le Sang*, X, 1936, **1**, 1.

Duvoir (M.), Pollet (L.), Herrenschmidt (J. L.) et Arnoldson (M.). — Un cas de crypto-érythroblastose de l'adulte. Splénectomie. Résultats favorables. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 mai 1937, n° 19, p. 744.

Duvoir (M.) et Pollet (L.). — Evolution d'un cas d'érythroblastose de l'adulte pendant quarante-trois mois après la splénectomie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 21 mars 1941.

Engelbreth et Holm. — *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1938, **195**, I, p. 32.

Epstein. — Bluthfunde bei Metastatischer Carcinose des Knockenmarks. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1896, **30**, 121.

Favre, Croizat et Guichard. — Syndrome hépato-splénique avec réticulo-myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Congrès de Médecine Paris*, 11 octobre 1932.

— La myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Ann. Méd.*, 1934, n° 1.

Ferrata et Negreiros-Rinaldi. — Anémie grave à type pernicieux avec syndrome hématique leucanémique et formule de leucémie aiguë granulocytique des organes hématopoïétiques. *Folia Medica*, 1915, n° 13,

FIESSINGER, DUPUY et LAUR. — Les myélogrammes au cours des cirrhoses. Soc. franç. Hémat., 5 novembre 1936; *Le Sang*, 1937, n° 1.

FRESE. — *Deutsche Arch. für Klin. Med.*, 1900, p. 387.

GAUDIER (H.) et HOUCKE (E.). — Etude anatomo-clinique d'un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique. *Rev. Mal. Foie et Pancréas*, 1930, t. V, p. 120-132.

GORIN. — Contribution à l'étude des anémies érythroblastiques cancéreuses. Thèse, Paris, 1943.

DI GUGLIELMO. — Erythrémie aiguë. *Rev. belge des Sc. médicales*, tome X, n° 4, avril 1938.

— Ricerche dii ematologica. — I. Un caso di eritroleucemia. *Folia Medica*, 1917.

— Eritroleucemia e piastrinema. *Folia Medica*, 1920.

— Le Eritremie, *in* FERRATA : Le Emopatie, I, Ediz. Soc. Editr. Libr., Milano, 1923.

— Eritremie acuta. *Boll. Soc. Med. Chirg. Pavia*, 1926, fasc. I.

— Le Eritremie (mielosi eritremiche). *Haematolog.*, vol. XIII, fasc. 6, 1936.

— Un nuovo caso di mielosi eritremica acuta (malatta di di Guglielmo). *Boll. Soc. Med. Chirg. di Catania*, 1937.

— Analogie e differanza tra eritremia acuta e leucemia acuta. *Haematol.*, 1938.

— La patologia clinica del S. R. E. *Haematol.*, 1928.

HEATH (Ch. W.). — Klin. und Experiment. Beiträge zur Frage : Leber und Blutbildung. *Folia Haematologica*, 1934, **51**, 391.

HIRSCHFELD (H.). — Ueber Blutbefunde bei Knockenmarkstumaren. *Fortschritte der Medicin*, 1901, **13**, n° 23.

HOUSTON (Th.). — *British Medical Journal*, 1903, 1257.

HUGONOT et SOHIER. — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique et tuberculose. *Le Sang*, 1935, n° 9.

ISAACS (R.). — The bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *Folia Haematologica*, 1936, **54**, 129-144.

KRACKE (R. R.). — Disease of the blood. Lippincot édit., Philadelphia, 1937.

KURPJUWEIT. — *Deutshe Archiv. für Clin. Med.*, 1930, **77**.

LABBE et BALMUS. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. *Le Sang*, 1935, n° 2, p. 113.

LAUBA (E.). — Die normale und pathol. Physiologie der Milz. 280 pages, Urban & Schwarzenberg édit., Berlin-Vienne, 1933.

LEQUIME (Jean). — Un cas d'anémie myéloïde splénomégalique. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1er juillet 1932; *Bull. et Mém.*, 1932, p. 1151.

LLAMBIAS. — Leucanémie avec prédominance de cellules de Rieder. *C. R. Soc. Biol.*, t. 83.

LOEPER, MALLARMÉ et BRAULT. — Erythroblastose cancéreuse. *Presse médicale*, n° 62, 5 août 1939.

René (S.), Mach et Klages. — Les anémies cancéreuses myélogènes. *Presse Médicale*, 1930, n° 43, p. 831.

Mallarmé et Gorin. — *Le Sang*, 1942-1943, n° 8, p. 533.

Marchal (G.), Mallet (L.), Soulié (P.) et Albot (G.). — Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 février 1935, p. 256.

Mariotti (D.). — Ulcere gastriche multiple in mielosi eritremica acuta normoeritroblastica. *Pathologica*, n° 530, 1935.

Mattirolo. — Les leucanémies. *Folia Haematologica*, Orig., 1905.

May (E.). — Un cas d'érythroblastose. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 23 avril 1937; *Presse médicale*, 28 avril 1937.

May (E.), Layami (E.), Isch-Wall (P.) et Kipfer (M.). — Erythroblastose à forme spléno-hépatique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 avril 1937, n° 15, p. 586-594.

Menetrier et Aubertin. — Leucémie myéloïde et myélomatose. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, juillet 1906.

Meulengracht et Svendpetri. — *Le Sang*, 1932, **6**, III, 240.

Minot (G. R.) et Buchmann (T. E.). — *Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1923, **166**, 469.

Mizon. — Contribution à l'étude anatomo-clinique des splénomégalies myéloïdes aleucémiques. Thèse, Lille, 1930.

Nobécourt, Géraud et Richet fils (Ch.). — Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1918, p. 650.

Oberling et Guérin. — Leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'Etude du Cancer*, t. XXIII, n° 1, janvier 1934.

Olmer et Paillas (J. E.). — *Le Sang*, 1935, IX, 90.

Parmentier (E.) et Chabrol (E.). — Anémie grave et métastase cancéreuse dans la moelle des os. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 juillet 1909.

Paviot (J.) et Levrat (M.). — Cancer secondaire des organes hématopoïétiques avec myélémie. *Le Sang*, 1934, p. 415.

Perrazo (G.). — Contributo allo studio dei rapporti fra sistema emolinfopoietica e surrenali. *Arch. ital. Med. sperim.*, 1937, **1**, 3, p. 371.

Perlès (Suzanne). — La ponction de la rate, procédé de diagnostic clinique. Thèse, Paris, 1935. Masson édit.

Picena et Bruera. — Mielosi eritremica aguda (di Guglielmo). *Rev. de Pediatria de Rosario*, **2**, n° 2.

Pissavy (A.) et Thibault (M.). — Anémie hépato-splénomégalique avec réaction hématologique complexe. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 décembre 1912.

Pittaluga (G.). — Las enfermedades del sistema reticulo-endotelial. Colpe édit., Madrid, 1935.

— Les infections à Bartonella. *Bull. Inst. Pasteur*, 31 octobre 1938, p. 961.

Pittaluga (G.). — Sur les caractères cytologiques du « promyélocyte » et sur le « *hiatus leucæmicus* ». *Le Sang*, 1940-1941, **14**, n° 5.

— Sur la pathogénie des anémies érythroblastiques de l'adulte. *Le Sang*, 1940, **14**, n° 3.

Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarmé. — Anémie érythroblastique de l'adulte. *Ann. Méd.*, 1939-1940, **46**, n° 5-6.

Raganeau. — Etude pathogénique du syndrome : splénomégalie avec anémie et myélémie. Thèse, Lyon, 1925-1926.

Raillet et Ginsbourg (de Reims). — Splénomégalie érythroblastique. *Sang, Soc. franç. Hématol.*, 1938, t. XIII, n° 3, p. 333.

De Rodellec du Porzic (Madeleine). — Erythromyélose aiguë. Thèse, Paris, 1938.

Rof Carballo (J.). — Función de los acidos grasos non saturados en el organismo. *Anales de Med. int.*, Madrid, 1934, **2**, 4-5. — Ación del tiroides sobre el metabolismo de las grasas. *Rev. esp. Biol.*, 1933, **2**, 47.

Rossier (J.). — Etude sur la moelle osseuse dans la cirrhose hépatique. Thèse, Genève, 1932.

Sachs, Levin et Fabian. — Copper and iron in human blood. *Arch. int. Med.*, 1935, **55**, 227.

Seyederheim et Grebe. — Vitamine und Blut. Leipzig, 1935.

Stone et Woodmann. — Polycythemia terminating in leucoerythroblastic anemia. *Journ. Pathol. and Bacteriol.*, septembre 1938, n° 2, p. 327.

Stortice. — Contributo allo studio della mielosi eritremica : mielosi eritremica splenomegalica con aplasia mieloide. *Haematol.*, 1936.

Terplan (K.) et Vaughan (S. L.). — Primary carcinoma of the stomach, grossly unrecognisable, with extensive metastases in the bone marrow producing marked intavital erythroblastosis. *Arch. Pathol.*, 1934, n° 18, p. 924.

Troisier (J.) et Cattan (R.). — Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose. Splénectomie. Guérison datant de six ans. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 18 novembre 1938, n° 31, p. 1641; *Le Sang*, 1932, **1**, 6.

Tzanck et Dreyfuss. — L'hématologie du praticien. Masson édit., Paris, 1939.

Van Buchem (F. S. P.). — Die Pathogenese der Erythroblastenanemie mit Steatorrhee. *Zeitschr. Klin. Mediz.*, 10 octobre 1938, **1**, 135.

Van Duyn. — Macrocytic anemia in disease of the liver. *Arch. intern. Med.*, 1933, n° 52, p. 539.

Van Melle. — Anémie hémolytique aiguë avec érythroblastose. *Nederlandsh Tijds, Amsterdam*, 1936, **80**, n° 44, p. 4903.

Vaughan et Janet (M.). — Leucoerythroblastic anemia. *Journ. Path. and Bacter.*, 1936, **42**, 541. — The anemias, *Ibid.*, 1936.

Vaquez et Aubertin. — Nature de l'anémie splénique myéloïde. *C. R. Soc. Biol.*, 1904.

Villa. — Splénomégalie myéloïde aleucémique. Splénectomie. Survie avec apparition d'un état érythro-piastrino-leucémique. *Archivio di Patologia e Clinica medica*, 1927, I.

Weil (P. E.). — Les ponctions couplées de la rate et de la moelle osseuse dans les maladies dites de système, des organes hématopoïétiques. Séance solennelle de la Soc. Hématol. italienne, 1937.

— Un cas d'érythroleucémie avec tuberculose de la rate. *Le Sang*, 1938, n° 4, p. 369.

— *Le Sang*, 1936, **10**, VI, 752.

Weil (P. E.) et Clerc. — *Arch. Gen. Med.*, 1902, **11**, 560.

— La splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang. *Semaine méd.*, 12 novembre 1902, n° 46, p. 373-374.

— Diagnostic des splénomégalies. *Gaz. des Hôp.*, 1905, p. 1635.

— De la splénomégalie chronique avec anémie et myélémie. *Arch. Gén. Méd.*, 1902, p. 560-592.

— Notes sur la splénomégalie avec anémie et myélémie. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1904, p. 945.

Weil (P. E.), Chevallier (P.) et Sée (G.). — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique. *Le Sang*, 1933, n° 8.

Weil (P. E.), Isch-Wall (P.) et Perlès (S.). — Les syndromes spléno-polyglobuliques. Contribution à l'étude de la maladie de Vaquez et des érythroblastoses. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 22 mai 1936, n° 18.

— Le foie hématopoïétique. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1936.

— La ponction de la rate. Masson & C^ie^ édit., Paris, 1936.

— La morphologie des globules rouges dans la crypto-érythroblastose. *Sang*, n° 8, juillet 1936, t. **10**, p. 1004-1008.

— La splénomégalie crypto-érythroblastique. *Ann. Méd.*, n° 3, octobre 1936, t. **40**, p. 235-250.

Weil (P. E.), Isch-Wall (P.), Perlès (S.) et Scemana. — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire diagnostiquée par la ponction splénique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, mai 1936.

— Un cas de splénomégalie mégacaryocytaire. *Le Sang*, n° 7, juillet 1936.

Weil (P. E.) et Perlès (S.). — La maladie érythroblastique. *Ann. Méd.*, 1938, n° 43, p. 5.

— Les ponctions couplées des organes hématopoïétiques dans la splénomégalie érythroblastique chronique de l'adulte. *Paris médical*, 17 juillet 1937, n° 29, p. 53-59.

Welti (H.), Huguenin (R.) et Placa (A.). — Aspect radiologique d'ostéite kystique du bassin avec hypercalcémie et lésions d'hyperplasie parathyroïdienne par métastase d'épithéliomas.

*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'Etude du Cancer*, 13 mars 1935, p. 165.

WINTROBE (H. H.). — Relation of disease of the liver with anemia, etc. *Arch. intern. Med.*, 1936, n° 57, p. 289.

WITTS. — *The Lancet*, 4 janvier 1936.

WOLFER. — *Medzin. Klin.*, 1908, p. 706.

WRIGHT (D. O.). — Macrocytic anemia and hepatic cirrhosis. *Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1935, **189**, 115.

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174